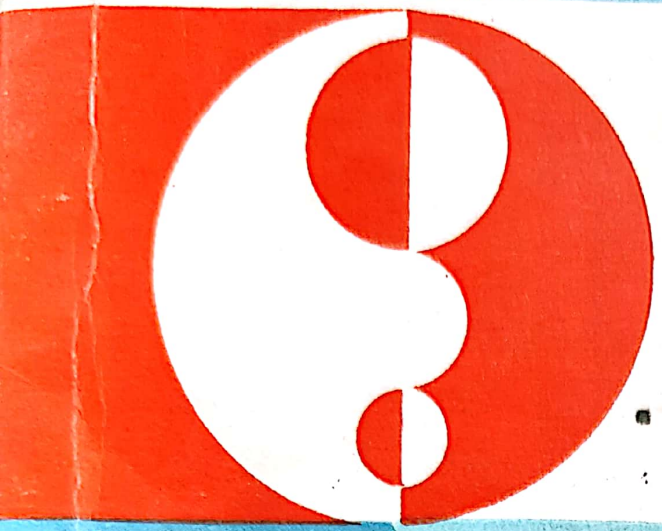
TRAIAN BANCIU
NICOLAE BARBU



FICATUL ALCOOLIC

ASCLEPIOS

EDITURA FACLA

TRAIAN BANCIU
NICOLAE BARBU

FICATUL ALCOOLIC

EDITURA FACLA
TIMIȘOARA, 1982

Scanned with OKEN Scanner

1. INTRODUCERE

Istoria uzului și abuzului de alcool se confundă aproape cu istoria apariției primelor modele de cultură umană, efectele sale benefice sau malefice asupra organismului fiind cunoscute din timpuri străvechi. Despre aceasta amintesc documentele păstrate fie în piatra glorificării dinastiei III egiptene, fie în cărămizile arse ale Ninivei și Babilonului. China, se pare, a cunoscut și ea printre primele focul fără pulbere al alcoolului [7] și de aici poate, pe drumurile de pulbere, vița de vie s-a extins în India, Persia, Arabia și de aici saltul mediteranean de care s-au îngrijit probabil temerarii cărăuși ai antichității, fenicienii. Urmările nefaste ale alcoolului sînt descrise în *Ordonanța asupra beției* emisă în China, acum 3000 de ani.

Poemele preislamice din peninsula Arabică abundă în referințe la băutori și efectele stimulatoare sau deletorii ale alcoolului. Islamul, cu mențiuni în Coran, combate dependența de alcool introducînd abstinența [3].

În India, încă din perioada vedică există informații referitoare la consumul de alcool [18]. În Rig Veda sînt descrise două tipuri de băuturi, soma și sura, preparate prin fermentație și folosite la ceremoniile religioase [24].

În lumea antică este cunoscut cultul lui Dionisos la greci și al lui Bachus la romani.

Scanned with OKEN Scanner

Burebista, ajutat de Deceneu distruge vița de vie, măsura putînd fi considerată ca primul act de prohibiție cunoscut în lume [1]. Deși se atribuie lui Paracelsus introducerea cuvîntului alcool în anul 1500, cu semnificația de colir (arabul „KOHL"), originea sa se pierde în neoliticul chinezesc. Ceea ce este „Chhi" la chinezi, este elixir la alchimiști și alcool la Paracelsus [19].

Asistăm în societatea modernă la o creștere „dramatică" a consumului de alcool care, alături de fumat, constituie „inamicii numărul 1" ai lumii actuale [20]. Alcoolismul constituie, în prezent, o problemă cu implicații care depășesc aspectele medicale, interesînd în special viața socială a colectivităților. Se estimează, în țările occidentale, că aproximativ 40% din populație consumă alcool (în S.U.A. sînt 95 milioane băutori — [12]), iar 10% din aceștia sînt mari băutori (10 milioane alcoolici în S.U.A. [17]). Mortalitatea prin alcool între 30—69 ani se ridică la 32/100 000 locuitori [6].

Expansiunea alcoolică interesează astăzi populații noi. Documentele statistice internaționale confirmă răspîndirea alcoolului, mai ales sub formă de bere, în Africa, Oceania și Extremul Orient [13]. Este de subliniat și penetranța la populația tînără, inițierea deprinderii făcîndu-se de la vîrsta de 11—13 ani [8]. Băuturile tari creează dependența psihică, alcoolul fiind utilizat adesea ca un tranchilizant sau ca un „lubrefiant social" [15].

Deși greu de apreciat, nu sînt de ignorat cheltuielile ce le suportă societatea pentru consecințele acestui consum exagerat de alcool [25]. Astfel, în Marea Britanie, costul pentru tratarea alcoolicilor în spital este de peste 4 milioane lire sterline [8]; dacă se adaugă costul tratamentului victimelor rutiere datorate alcoolului, ca și sumele cheltuite cu industria băuturilor, cheltuielile totale depășesc 650 milioane lire sterline pe an.

Apreciind costul asistenței medicale și al pierderilor economice prin alcoolism la 2 unități spitalicești (1 800 cazuri), Nistor și Vițian [21] arată că acesta se ridică la 8,5 milioane lei în cursul unui an, grevînd în mod serios bugetul statului.

Scanned with OKEN Scanner

Toate acestea, alături de bolile organice produse de alcool justifică importanța ce trebuie acordată alcoolismului.

E greu de precizat cînd alcoolul devine toxic, întrucît se cunosc băutori ce sînt „dependenți", precum și „micii consumatori" care, pe lîngă un regim normal, nu prezintă complicațiile viscerale ale alcoolismului [6]. Deprimant pentru medic este faptul că nu există nici o bază științifică care să permită a trasa o frontieră, chiar aproximativă, între ceea ce rămîne acceptabil și unde începe gradul de nocivitate contra căruia trebuie să luptăm. Un proverb japonez spune : „Cu primul pahar omul bea vin, cu al doilea vinul bea vin, cu al treilea vinul îl bea pe om" (citat [2]).

Dacă băutorii „nedependenți" și „micii consumatori" folosesc alcoolul din plăcere și pentru „beneficiul" ce-l aduce [12], băutorii „dependenți" reiau băutura pentru a lupta contra simptomelor dezagreabile și adesea foarte jenante ale „frustrării". Explicația diferenței rezidă în factori psihologici, bazați în mare parte pe efectul anxiolitic al alcoolului. Veritabila dramă a alcoolismului o reprezintă tocmai dependența.

Repercusiunile viscerale ale alcoolismului se amplifică și ele, paralel cu creșterea consumului etanolic, producînd unele mutații și în optica socială ; de sub jurisdicția penală, alcoolismul a fost trecut în domeniul medical.

Stimulate de datele epidemiologice, care atestă răspîndirea alcoolismului și a consecințelor sale organice, au fost inițiate cercetări experimentale și clinico-morfologice, care au fundamentat hepatotoxicitatea etanolului și diversele teritorii asupra cărora acesta produce leziuni.

Printre bolile de etiologie alcoolică, un loc central îl ocupă afecțiunile neuropsihice [10] și cele digestive, dintre care ciroza se detașează cu pregnanță, constituind, putem spune, prototipul efectului nefast al alcoolului asupra organismului [11]. Deși mai puțin studiate, nu sînt de ignorat nici alte leziuni viscerale : cerebrale, cardiace, pulmonare, endocrine, sistem hematologic. Dintre acestea, de reținut este — prin severitatea sa —

Scanned with OKEN Scanner

cardiomiopatia alcoolică, a cărei manifestare precoce o constituie acel „holiday heart syndrome“ [9].

Alterarea intelectuală este o complicație pustiitoare [14]; studii pneumoencefalografice și de tomografie computerizată au relevat semne de atrofie cerebrală.

Afectarea hepatică, asociată cu abuzul cronic de alcool a fost recunoscută din cele mai vechi timpuri [23], dar abia în secolul XVI Vesalius și apoi Mathew Baillie, în 1793, și, în 1802, Heberden relevă relația de cauzalitate dintre leziunile anatomice hepatice și folosirea excesivă de alcool.

Prin incidența crescută (frecvența cirozei la alcoolici este de 6—8 ori mai mare decît la populația generală — [4]), prin gravitatea sa, ca și prin repercusiunile socio-economice importante, lezarea hepatică alcoolică justifică interesul numeroaselor studii efectuate în ultimii ani.

O cunoaștere mai profundă a implicațiilor biologice ale alcoolismului ne furnizează argumente pentru lupta ce trebuie dusă împotriva acestui flagel social, desigur nu numai pe plan medical.

BIBLIOGRAFIE

1. Ancuța, M. *Implicațiile medico-sociale ale alcoolismului.* Timișoara Med., 1979, 24, 3, 4—8.
2. Ander, Z. *Adevărul despre alcool.* Ed. medicală, București, 1977.
3. Azayem, G. M. A. *The islamic psycho-social approach to alcoholism.* Comparative Med. East. and West, 1978, 6, 3, 237.
4. Baldus, W. P. *Cirhosis : Alcohol and outlook.* Am. J. Dig. Dis., 1978, 23, 10, 865—866.
5. Brînzeu, P. *Ecologoepidemiologia alcoolofiliei în proiecție socio-culturală.* Simpozionul „Alcoolismul și implicațiile bio-psiho-sociale“. Iași, 1976, 1—7.
6. Castaigne, P. *Medicine et alcoolism.* Rev. Prat., 1980, 37, 30, 2407—2410.
7. Cruceanu, F. *Opinii privind probleme de clasificare în alcoolism.* Simpozionul „Alcoolismul, implicații bio-psiho-sociale“, Iași, 1978, 177—179.

Scanned with OKEN Scanner

8. Editorial. *Towards prevention of alcoholic liver disease.* Lancet, 1978, 2, 8085, 353—354.
9. Editorial. *Alcoholic heart disease.* Lancet, 1980, 1, 8175, 961—962.
10. Editorial. *Alcoholic brain damage.* Lancet, 1981, 1, 8218, 477—478.
11. Franken, F. H., Falk, H. *The history of liver therapy.* În : *The liver and its disease,* G. Thieme, Stuttgart, 1974, 117—125.
12. Galamboș, I. T. *Affluence, alcohol and Cirhosis.* Gastroenterology, 1977, 73, 5, 1221.
13. Godard, I. *Epidemiologie de l'alcoolisme.* Rev. Prat. 1980, 37, 30, 2419—2422.
14. Henry, W. H. *Advertising alcohol — on ITV view.* Brit. J. Alcohol and alcholism, 1980, 15, 3, 129—135.
15. Lereboullet, J. *L'alcoolisme, probleme medico-sociaux — introduction.* Rev. Prat. 1980, 30, 37, 2413—2415.
16. Lieber, C. S. *Alcoholism : a medical approache.* Brit. J. Alcohol and alcoholism, 1980, 15, 3, 95—103.
17. Lieber, C. S. *Ethanol : a twenty year evolution from an „empty" calory engending malnutrition to a toxic.* Acta gastroenterolog. Belgica, 1977, 40, 7, 8, 257—260.
18. Lee, K., Moller, L., Hardt, F., Haubek, A., Jensen, E. *Alcohol induced brain damage in young males.* Lancet, 1979, 2, 8146, 759—761.
19. Mahdihassan, *S. Chinese origin of the word alcohol.* Am. J. of. chinese Med., 1980, 8, 3, 239—244.
20. Meacher, M. *Openning adres to Intern. Conference of Alcoholism and drug dependence.* in : Alcoholism and drug dependence, Plenum Press, New York—London, 1977, 15—19.
21. Nistor, F., Vițian, I. *Aspecte ale costului asistenței medicale și ale pierderilor economice prin alcoolism.* Timișoara Med., 1979, 24, 3, 40—42.
22. Percek A. *Oenoterapia.* Viața Med. 1978, 25, 5, 239—240.
23. Ravi Varma, L. A. *Alcoholism in Ayurveda.* Quart. J. Stud. Alc., 1950, 11, 484—491.
24. Singh, G., Lal, B. *Culture and alcohol — cultural tradition and alcohol consumation in India.* Comparative Med. East and West, 1978, 6, 3, 229—236.
25. Trillat J. *Problemes economiques et cout de l'alcoolisme.* Rev. Prat., 1980, 37, 30, 2423—2432.

Scanned with OKEN Scanner

2. ASPECTE EPIDEMIOLOGICE

Deşi au trecut peste 400 de ani de cînd Vesalius (1543) a făcut pentru prima dată, bazat pe probe anatomice, asocierea dintre alterarea ficatului normal şi consumul de băuturi alcoolice, relaţia de cauzalitate dintre alcool şi afecţiunea hepatică a fost mult controversată, mergînd de la admiterea sa ca factor adjuvant pînă la negarea totală [35].

Studiile epidemiologice au atras atenţia, în mod constant, asupra relaţiei de cauzalitate dintre consumul de alcool şi îmbolnăvirea ficatului, stimulînd cercetările pentru demonstrarea hepato-toxicităţii etanolului [20, 36, 44].

În ultimele decenii asistăm la o creştere semnificativă a morbidităţii şi mortalităţii prin afecţiuni hepatice produse de alcool, aceasta fiind direct corelată cu dezvoltarea mondială a „pandemiei alcoolice" [26, 42].

Nu putem deci considera epidemiologia hepatopatiei alcoolice în afara epidemiologiei alcoolismului ca problemă medico-socială.

2.1. EPIDEMIOLOGIA ALCOOLISMULUI

După Lieber [38], alcoolismul este recunoscut a fi o majoră, dacă nu cea mai majoră, problemă socială ce confruntă societatea modernă.

Scanned with OKEN Scanner

Consumul excesiv de alcool, sub toate formele (vin, bere, băuturi „tari"), poate fi episodic (beție) sau continuu (alcoolism). Se caută o explicație a acestui fenomen. El rezultă, la unele persoane, dintr-o afinitate particulară și/sau o fragilitate individuală psihică, somatică, biologică, coincizînd cu un risc crescut prin circumstanțe defavorabile de ordin familial, profesional, social, cultural, care conduce la a căuta în alcool fie o euforie factice, fie o ușurare a angoasei, sau o fugă de realitate [26].

În situațiile în care pentru obținerea stărilor agreabile se recurge la unele substanțe care, indiferent de natura și particularitățile farmacodinamice, determină un efect oniric prin strîmtorarea cîmpului conștiinței, acestea pot realiza o stare particulară de filie care să ajungă pînă la instalarea dependenței față de drog, respectiv la alterarea personalității [10]. Se consideră [23] că alcoolismul este cea mai comună formă a abuzului de drog în S.U.A. Alcoolul este un drog care poate ruina și distruge viața [18].

2.1.1. FACTORI DE EXTINDERE

Epidemiologia, adică condițiile în care se răspîndesc incapacitățile legate de alcool, se sprijină pe un număr de fapte ce pot fi puse în evidență [26] :

a) **Consumul în creștere**

Pe prim plan se situează o creștere considerabilă a producției alcoolice și, deci, a consumației.

Astfel, arată Galamboș [23], în ultimele 4 decade desfacerea anuală de băuturi alcoolice în S.U.A. a crescut de la 3,2 la 22,9 bilioane. Între 1969 și 1974, în Anglia, consumul de vin s-a dublat, iar cel de băuturi spirtoase a crescut cu 80% [39].

Deși este adevărat că nici o societate n-a scăpat de-a lungul timpului de folosirea drogului, ceea ce frapează astăzi este ex-

Scanned with OKEN Scanner

tinderea sa la populația unor zone, ce altădată nu-l consumau. Astfel, alcoolul se substituie în parte sau se adaugă substanțelor psihotrope specifice fiecărei mari grupe de civilizații : canabis-ul la musulmani, coca la la populațiile andine, opium-ul și derivații săi în Extremul Orient. Documente statistice internaționale confirmă această expansiune alcoolică, mai ales sub formă de bere, îndeosebi în Africa, Oceania și Extremul Orient.

Europa deține un loc de frunte în această progresiune. Franța cu 16 l alcool/locuitor/an se situează pe primul loc, dar creșteri importante se remarcă — în ultimii 20 ani — în Olanda (cu 276%), R.F.G. (cu 182%), Danemarca (cu 133%) și Belgia (cu 45%).

b) **Băuturi mai bogate în alcool**

Vinul, care avea 7—9 grade a atins 11—13 grade, iar berea de la 4,50 a ajuns la 8—9°. S-a schimbat și consumul alcoolic, ponderea deținînd-o băuturile tari : whisky, coniac.

c) **Toxicitate adițională**

Nu se poate ignora măsura în care numeroși congeneri, aditivi și poluanți (îngrășăminte, antiseptice, coloranți și numeroși produși ce permit să se obțină caracteristici constante pentru gustul consumatorilor) prezenți în băuturile alcoolice astăzi, ajută prin toxicitatea lor proprie pe cea a alcoolului. În acest sens, este de amintit și conținutul în plumb a vinurilor curente : $0,25 \pm 0,15$ mg/l [28]. Se estimează că creșterea plumbemiei la alcoolici se însoțește de semne de saturnism la 14% din bărbați și 43% femei [58].

d) **Extinderea la noi pături ale populației**

Femeile beau mai mult. Este vorba despre un alcoolism nevrotic, de frustrație și plictiseală, așa cum îl descriu unii autori, sau mai degrabă un aspect neașteptat al „eliberării" femeii : dreptul de a bea (și de a fuma) ca și bărbatul !

Consumul de alcool a cuprins și tinerii [59]; în S.U.A. 65% din băieți și 53% din fete între 11 și 13 ani folosesc alcool, iar o statistică efectuată la New York pe 10 000 studenți (16—19 ani) a arătat că 1 din 8 este un băutor problemă [27]. Rațiunea pentru care beau tinerii : exemplul părinților și noțiunea de „sociabilitate". În țările capitaliste, șomajul este un factor de alcoolizare cert. Tot în Occident se remarcă și o egalizare a claselor sociale față de alcool [26]. Alcoolismul în națiunile europene, la debutul erei industriale, a fost esențialmente un alcoolism al muncitorilor și țăranilor, alcoolism al mizeriei. Astăzi se bea în toate clasele sociale, mai mult chiar la cei bogați („barul de salon").

2.1.2. TIPURI DE ALCOOLISM

Se distinge [34] un alcoolism :

— Acut, care merge de la impregnația alcoolică la beție. Este o intoxicație ale cărei efecte, ca cele ale tuturor intoxicațiilor, dispar dacă toxicul este eliminat, fără a lăsa urme.

— Cronic, care nu se manifestă decît după o lungă scadență și se datorează unor importante tulburări metabolice, care nu sînt decît lent — și nu totdeauna — regresive. El este la originea unor complicații grave, dintre care cele mai frecvente sînt cele nervoase (de la polinevrite la starea demențială) și digestive, cea mai cunoscută și redutabilă fiind ciroza.

Alcoolismul cronic este dominat de noțiunea de dependență sau adicție. Sub acest raport alcoolismul este o toxicomanie, dar una particulară : se instalează foarte tardiv (după o duzină de ani), nu apare decît la 10% din cei care beau și toleranța este mai scăzută decît la alte droguri (opiacee); de 3—4 ori doza uzuală.

Se deosebesc :

— băutori excesivi („social drinkers") și mari băutori („haevy drinkers");

Scanned with OKEN Scanner

— alcoolo-dependenți primari („compulsive drinkers").

— alcoolo-dependenți secundari : provin din băutorii excesivi după 15—20 ani de exces alcoolic, adesea superior celui al alcoolomanilor primari.

Este de subliniat și atitudinea socială față de marii băutori. Deși termenul de „alcoolism" a fost propus încă din 1849 în locul termenului reprobator de „beție", atitudinea față de alcoolic nu s-a schimbat mult timp. Abia în 1940 conceptul moral, foarte puternic fixat în spiritul populației, a făcut loc, sub impulsul lui Jellinek, conceptului de „alcoolism boală" [13].

2.1.3. MORBIDITATE-MORTALITATE

Morbiditatea și mortalitatea prin alcoolism se situează la cote ridicate. Astfel, se estimează că 7% din populația adultă a S.U.A. manifestă un abuz de alcool sau alcoolism [48, 54]. Din cei 95 milioane băutori, 10 milioane sînt alcoolici. Repercusiunile economice sînt impresionante : secătuiește economia de aproximativ 15 bilioane dolari pe an ; din această sumă, 2 bilioane dolari sînt cheltuiți direct pentru sănătatea și întreținerea de care beneficiază alcoolicii și familiile lor. În Franța, băutorii, în populația adultă, depășesc 5 milioane [2], din care 4 milioane bărbați (1 din 4) și 1 milion femei (1 din 12). Anual se estimează 30 000 decese datorită alcoolului (ciroze și psihopatii). Cheltuielile anuale cauzate de alcoolism s-ar cifra la 10 miliarde franci [57], o cotă importantă revenind internărilor pentru ciroza alcoolică [7]. În Anglia, numărul victimelor alcoolismului este de aproximativ 750 000. Aspecte similare, dar la proporții ceva mai reduse, sînt semnalate în R.F.G. [43], Ungaria [41].

Această creștere a consumului de etanol se oglindește și în creșterea numărului de internări în spital pentru alcoolism. Astfel, în Anglia acestea au crescut cu 10,5% după 1969, existînd 23 unități spitalicești destinate acestui scop [39]. În unul

din cele mai mari sisteme de spitale americane, ca cel al administrației veteranilor, incidența alcoolismului și complicațiile sale medicale se situează pe locul doi, după bolile cardiovasculare [33].

În condițiile acestei veritabile „expansiuni alcoolice" [17], era de așteptat ca și patologia indusă de etanol să se amplifice, să afecteze noi teritorii.

Se constată mai adesea o patologie larvată, mult timp necunoscută de anturaj și de medic și luînd aspectele cele mai diverse. Se poate astfel parcurge tot cîmpul patologiei, atît somatice cît și psihice [19, 51]. Acțiunea asupra parenchimului pulmonar, a bronhiilor și hematopoezei, ca și asupra aparatului cardiovascular [29], vine să se adauge la patologia alcoolică, fără a mai vorbi de relațiile clasice ale alcoolului cu cirozele hepatice, cancerele căilor aerodigestive superioare pe de o parte, polinevritele și encefalopatiile diverse pe de altă parte. Inutil de a evoca spectrul accidentelor, dintre care aproximativ 50% sînt generate de alcool [34, 56].

Există, desigur, particularități individuale. Fiecare individ are gradul său de securitate, dar nu se știe încă bine de ce el diferă, echipamentul enzimatic individual — cantitativ și calitativ — fiind în prezent considerat ca unul dintre principalii responsabili ai acestor toleranțe atît de diferite la riscul alcoolic [25].

Calculele probabilității statistice a unei cvasidispariții a riscului sînt oarecum fanteziste pentru că, după Pequinot și de Tuyns (citați [26]), e suficient un prag clasic de 80 g de alcool pentru a evita 90% din delirium, dar numai 40 g pentru ciroze și 20 g pentru cancerele de esofag.

Epidemiologia și biologia au încă multe date să ne furnizeze în legătură cu clinica, în domeniul alcoologic: relația doză-efect, o definire mai bună a grupelor umane cu mare risc, depistarea precoce. În aceste domenii trebuie realizate progrese sensibile.

Scanned with OKEN Scanner

2.2. EPIDEMIOLOGIA FICATULUI ALCOOLIC

Dintre afecțiunile somatice cauzate de alcool, pe prim plan se situează leziunea hepatică, ciroza hepatică fiind cel mai adesea corelată cu consumul de alcool. Se estimează că 75% din totalitatea deceselor atribuite alcoolismului sînt datorate cirozei hepatice [38].

2.2.1. RELAȚIA CU CONSUMUL ALCOOLIC

Studiile epidemiologice au avut menirea să aducă argumente, adesea peremptorii, asupra legăturii de cauzalitate dintre alcool și hepatopatie.

În S.U.A., pe timpul prohibiției, ca și în Franța, supusă unui servaj obligatoriu în timpul ultimului război mondial, s-a constatat o scădere netă a mortalității prin ciroză, corelată cu scăderea concomitentă a consumului etanolic [44, 47].

Extinderea constantă a consumului de alcool, în Anglia, în ultimii 20 de ani, îndeosebi în ultima decadă, s-a caracterizat printr-o creștere a incidenței cirozei alcoolice [11, 30]. Astfel, la Birmingan, în perioada 1959—1964, 33% din ciroze erau atribuite alcoolului, iar în perioada 1964—1969 acest procent a crescut la 65%.

În districtul de nord-est al Italiei, unde consumul de alcool pe cap de locuitor este foarte ridicat, hepatopatia alcoolică este foarte frecventă, proporția cirozelor atribuite alcoolului atingînd 90% [6].

Statistica O.M.S. efectuată în 1967 arată că mortalitatea prin ciroză, în țări din Europa și America, se află într-o strînsă corelare cu consumul de alcool anual pe cap de locuitor [2] (fig. 1). Așa se explică situarea pe primul loc, în această ierarhie, a Franței, cu un consum de etanol (la acea dată) de 22,08 l pe cap de locuitor și an [15]. Această „performanță" este explicată prin vechile tradiții oenofile ce creează dese situații sociale

Scanned with OKEN Scanner

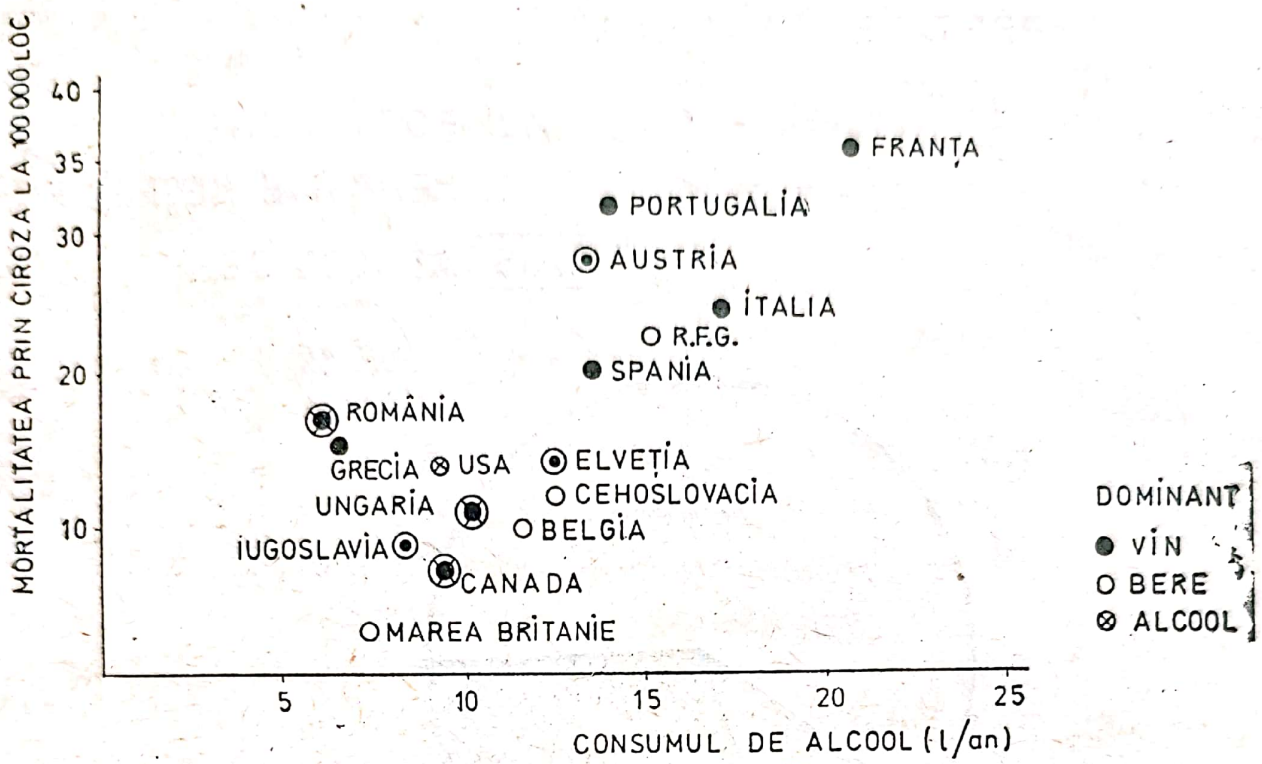


Fig. 1. Consumul anual de etanol și mortalitatea prin ciroză în Europa și America de Nord (O.M.S., 1967).

și profesionale pentru a bea, favorizînd alcoolodependența celor care caută prin alcool să-și alunge anxietatea, inhibițiile, fobiile, tendințele lor depresive sau, uneori, simpla lor teamă de lenevie.

În U.R.S.S. se apreciază că etiologia alcoolică a cirozei hepatice este de 20—27,8% (date citate de Muhin — [40]), pe lîngă un consum de etanol pe cap de locuitor de 4,7 l. În Finlanda etiologia alcoolică reprezintă 29% din totalul cirozelor hepatice [32].

În Ungaria, situată pe un loc de frunte între țările cu consum exagerat de alcool, numărul ciroticilor s-a triplat în ultimii 20 ani. Un studiu efectuat de Nagy și col. [41] pe 108 subiecți, dintr-o regiune viticolă, deci cu un consum crescut de etanol, pe o perioadă îndelungată, a relevat existența unei coafectări hepatice într-o proporție impresionantă : 83% ; ciroza a fost constatată histologic la 13%.

Un studiu efectuat în Portugalia, pe consumatori sănătoși de etanol, relevă prezența hepatomegaliei la 19% din cazuri [1].

Scanned with OKEN Scanner

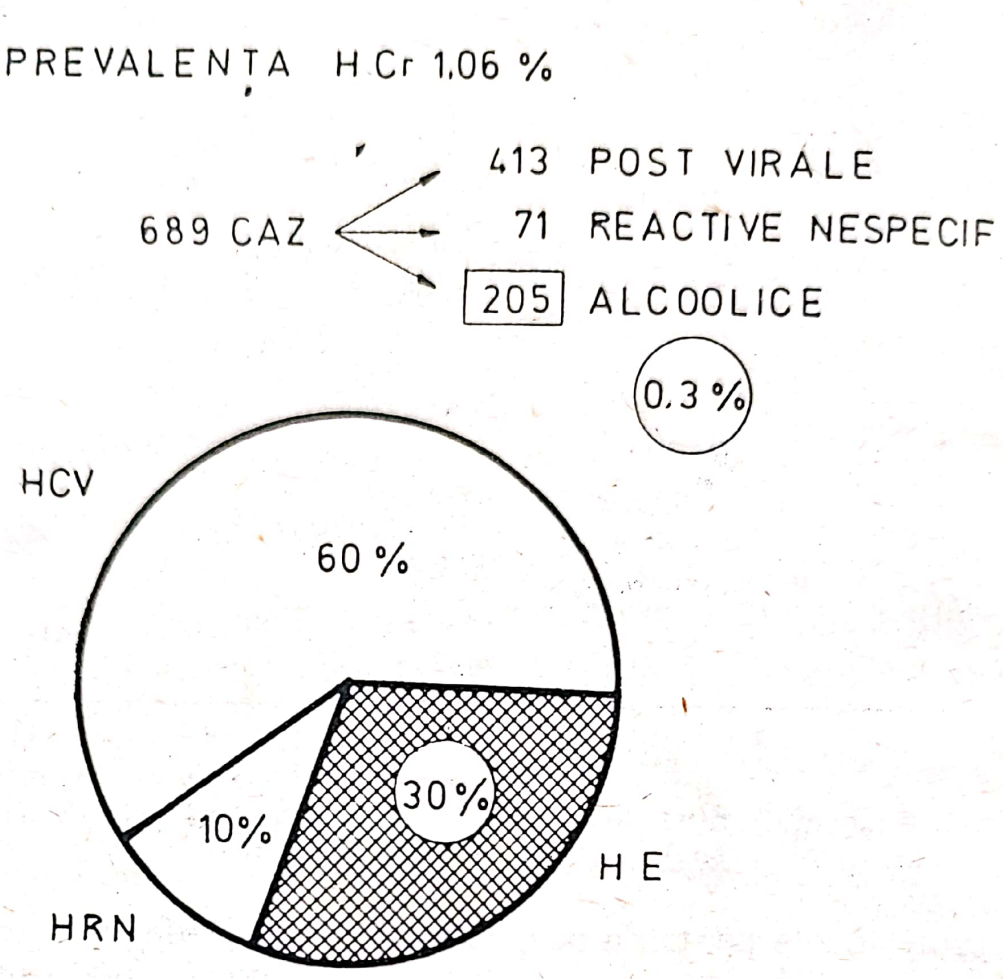


Fig. 2. Prevalența hepatopatiilor cronice și a celei alcoolice la o populație activă.

În România, etiologia alcoolică a cirozei hepatice se estimează la 34,3% [12]. Un studiu efectuat [4] pe o populație activă (65 000 asistați) a indicat o prevalență a hepatopatiilor cronice de 1,06%, hepatopatia alcoolică reprezentînd 30% din acestea (fig. 2), ceea ce coincide cu cea a pacienților spitalizați (29,4%). De semnalat însă că, consumul de etanol a fost prezent la 48% din pacienții cu hepatopatii (fig. 3), sugerînd intervenția sa și în patogenia altor tipuri de hepatopatii cronice. O depistare activă a lezării hepatice alcoolice efectuată pe o populație cu risc eta-

Scanned with OKEN Scanner

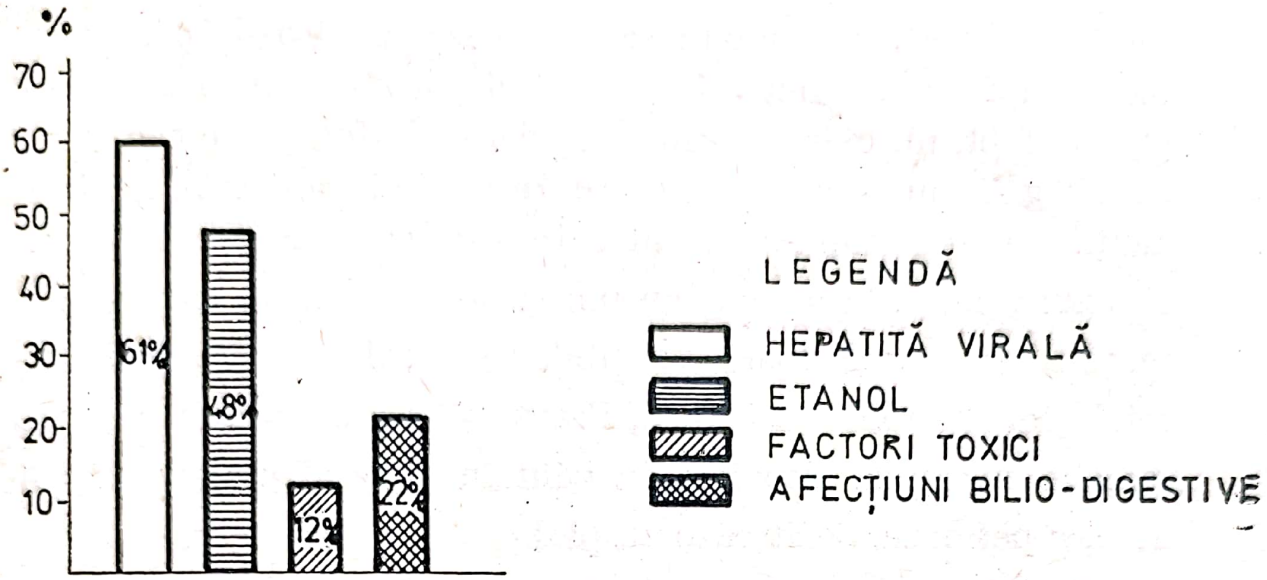


Fig. 3. Factorii etiopatogeni ai hepatitelor cronice.

nolic crescut a evidențiat o atingere hepatică la 21,1%, aceasta fiind corelată cu cantitatea și durata consumului de etanol [3, 5].

Datele epidemiologice susțin observațiile clinice ce arată că, în adițiune cu alcoolul, alți factori pot influența semnificativ producerea cirozei și, chiar dacă băutura este esențială, nu toți alcoolicii fac ciroză. Se subliniază astfel, rolul factorilor socio-economici în proliferarea alcoolismului, respectiv a hepatopatiei alcoolice. Așa se explică diferențele constatate în studiul efectuat de Blendis [8], la două clinici din Londra, privind etiologia etanolică a hepatopatiilor cronice la pacienții internați : 72% într-o clinică de gastroenterologie dintr-o zonă periferică și doar 36% la Royal Free Hospital.

Bode și col. [9] semnalează existența unei atingeri hepatice, severe sau moderate, la 62% din cei 371 pacienți internați pentru dezalcoolizare. După un sevraj de 2—6 luni, semnele atingerii hepatice s-au mai constatat doar la 26%, cu mențiunea că atingerile severe au rămas neschimbate (16% la cei care au băut peste 20 ani și 5% la cei care au băut sub 10 ani). Se demonstrează existența unei corelații între durata abuzului de alcool și gradul lezării hepatice [50].

Durata medie a consumului de alcool pentru a realiza ciroza este de 20—25 ani [16]. Aceasta depinde și de cantitatea

Scanned with OKEN Scanner

totală de alcool consumat ; se estimează că ciroza apare după folosirea de aproximativ 1 750 litri alcool absorbit în 20 de ani [2]. De fapt, nu există o relație lineară ; astfel, peste cantitatea de 180 g/zi, nu se constată o creștere a indicelui cirogen, incidența maximă situîndu-se între 160—180 g alcool/zi. Creșterea riscului relativ, la cei cu consum scăzut de alcool, indică existența unor indivizi foarte sensibili la alcool [32]. Studii epidemiologice efectuate în S.U.A., Franța și Australia au indicat că femeile cu ciroză alcoolică au băut în general mai puțin, în aceeași perioadă, decît bărbații [30].

Folosind o experiență largă (4 060 examinări bioptice la alcoolicii cronici), Thaler [52] arată că ciroza este invariabil legată de hepatita alcoolică ; în alcoolismul cronic aceasta este corelată cu durata (cel puțin 6 ani) și cantitatea (cel puțin 80—160 g alcool pur pe zi) consumului de etanol. Folosirea intermitentă a alcoolului nu pare a fi dăunătoare (fig. 4).

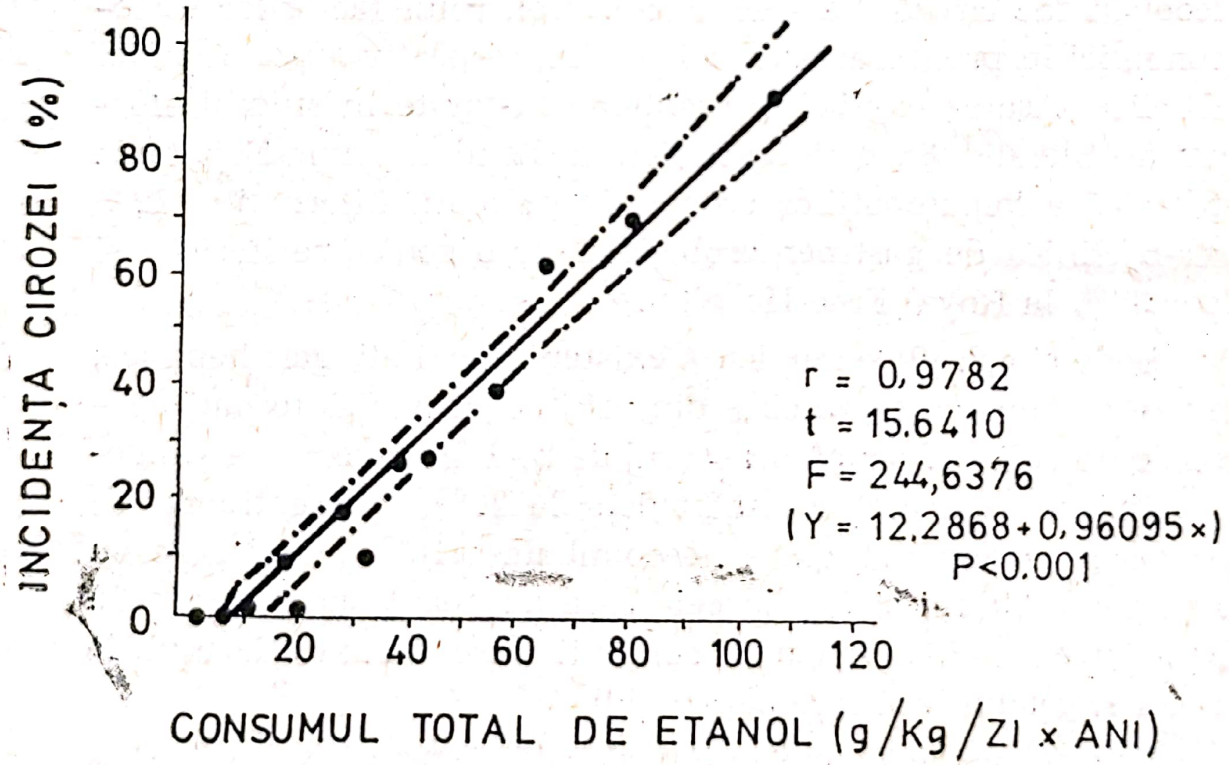


Fig. 4. Corelația dintre cantitatea totală a alcoolului consumat/Kg de greutatea corporală în cursul vieții și incidența cirozei hepatice la 265 alcoolici. (După Lelbach — [32]).

Scanned with OKEN Scanner

Toate studiile epidemiologice constituie un argument puternic în favoarea acțiunii hepatotoxice a alcoolului. Consumul de etanol nu este o simplă coincidență, cum au încercat să demonstreze hepatologii anglo-saxoni, în frunte cu Hartroft, care a creat voga cirozelor „nutriționale" în patogenia cărora dezechilibrele, îndeosebi carențele proteice, erau totul, alcoolul nimic sau doar un factor favorizant. În 1971, Snappe s-a făcut campionul unei astfel de concepții, nevrînd să recunoască decît o oarecare hepatotoxicitate a vinului. Această concepție a avut implicații și pe plan terapeutic ; în caz de reluctanță la oprirea băuturii, se recomandă alcoolicului, pentru a prezerva o funcție hepatică normală, să mențină o dietă normală. Dar această cale nu s-a dovedit satisfăcătoare ; un număr de indivizi au făcut ciroză chiar și cu o dietă normală [35].

Ancheta lui Pequinot (citat [37]) din 1965 pe 381 cirotici și 381 martori a arătat că, la un aport alimentar egal, indivizii ce au consumat peste 160 g alcool pur/zi (aproximativ 2 litri vin de 10°) constituie 59% din cirotici și doar 10% din martori. În schimb, cei care consumă sub 80 g/zi constituie doar 4% din cirotici și 52% din martori.

Dealtfel, este evident efectul favorabil al sevrajului asupra supraviețuirii în timp a pacienților cu hepatopatie alcoolică. Un studiu efectuat de Krasner și col [30], pe un lot de 293 ciroze alcoolice, remarcă o creștere a supraviețuirii la 5 ani cu aproximativ 30% la abstinenți față de cei care au continuat să bea (fig. 5).

2.2.2. INCIDENȚA DIVERSELOR FORME ALE H.A.

Studiile referitoare la prevalența unora sau altora dintre formele hepatopatiei alcoolice sînt grevate de mari dificultăți, întrucît nu țin întotdeauna cont de criteriul major al delimitării

Scanned with OKEN Scanner

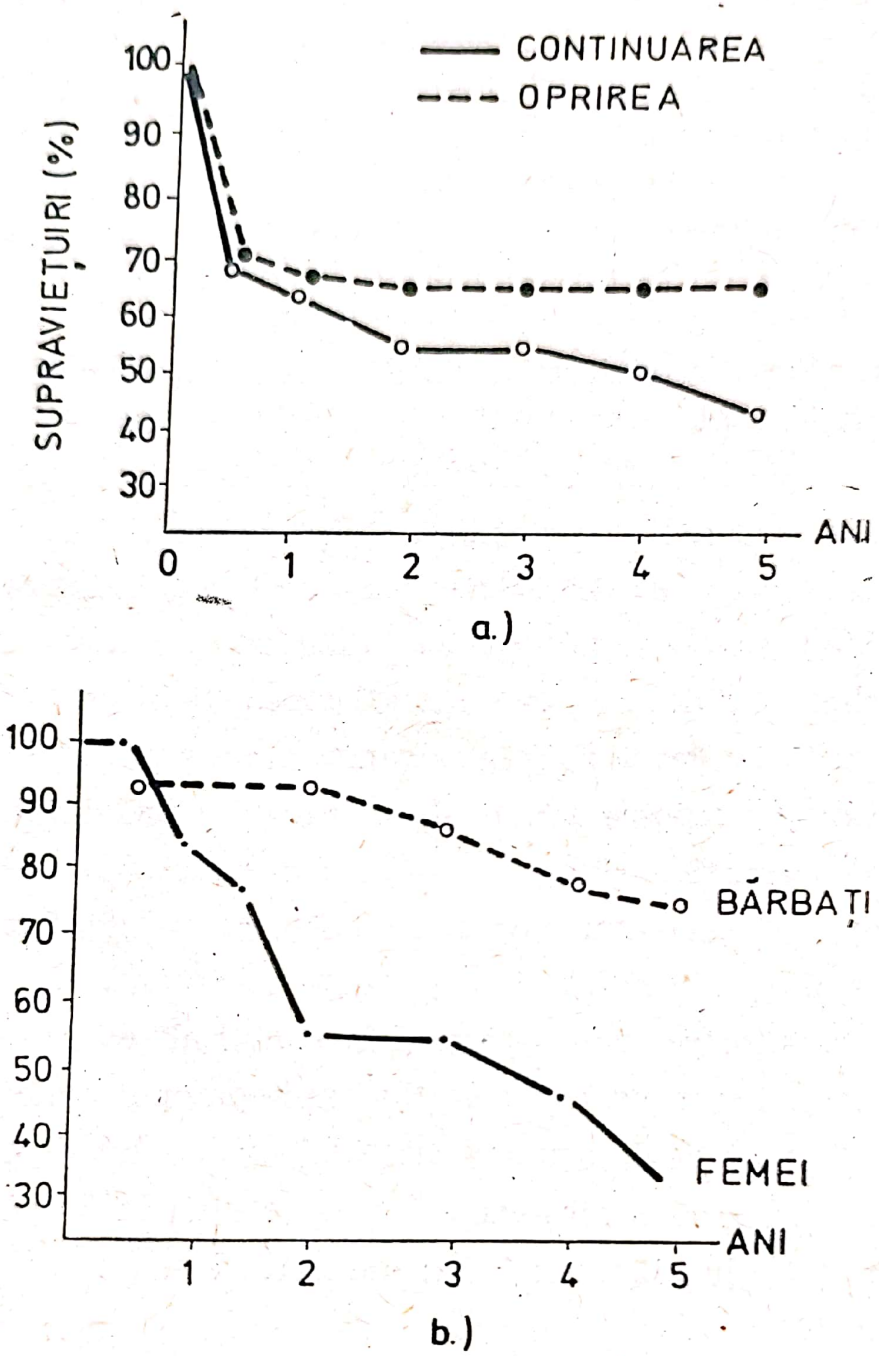


Fig. 5. Efectul continuării sau opririi consumului de alcool asupra supraviețuirii în timp la 239 pacienți cu hepatită alcoolică (a) ; Diferențe în funcție de sex (b). După Krasner și col. [30].

lor, cel histologic. Așa se explică procentele extrem de variabile ce le dau diverșii autori.

Dacă ne referim la incidența steatozei, prezența ei este cvasiconstantă la alcoolicii cronici [31] ; de fapt, statisticile ba-

Scanned with OKEN Scanner

zate pe material bioptic dau procente variabile (50—63%) ale steatozei, în cadrul hepatopatiei alcoolice. Bazați pe date morfologice, pe un lot de 214 pacienți spitalizați cu hepatopatie etanolică, Banciu și col. [5] găsesc steatoza hepatică simplă în 41,5% din cazuri ; desigur, ea a fost prezentă și în celelalte forme de hepatopatie.

După Thaler [53], steatoza variază în mod considerabil de la o regiune la alta, fiind dependentă de nivelul economic, obiceiurile și „păcatele" oamenilor, inclusiv unele prescripții de tip religios.

În țările din Europa și America există consens în a acorda alcoolului ponderea cea mai mare în geneza ficatului steatotic, frecvența acestuia situîndu-se în jur de 50% din cazuri. Pe plan secundar se situează celelalte cauze steatogene : diabetul zaharat, obezitatea, subnutriția, infecții cronice, tulburări endocrine, unele noxe chimice : guta, sedentarismul, ca și unele condiții patologice hipoxice.

În ceea ce privește hepatita alcoolică, entitatea delimitată și bine studiată abia în ultimele două decenii, incidența sa este semnificativ mai scăzută decît cea a steatozei.

Deși hepatita alcoolică este adesea o afecțiune reversibilă, ea constituie cea mai obișnuită cauză a cirozei în S.U.A. [22]. Astfel, se estimează că aproximativ 1/3 din pacienții cu hepatită alcoolică progresează spre ciroză, în timp ce doar 10% din alcoolicii cronici fac ciroză [21].

Este greu de apreciat incidența hepatitei alcoolice la alcoolicii cronici ; se dau procente între 10—30%. Aceste variații statistice se explică prin criteriile diferite de apreciere a bolii, selecționarea cazurilor și mărimea loturilor ; se adaugă unele diferențe zonal-geografice, ca și relația cu cantitatea de alcool consumată. În acest sens, Galamboș [21] apreciază că aproximativ 1/3 din marii băutori dezvoltă o hepatită alcoolică. Date mai concludente sînt oferite de studiile bazate pe criterii morfolo-

Scanned with OKEN Scanner

gice. Astfel, Lelbach [33], pe 319 biopsii efectuate la subiecți cu alcoolism cronic, constată prezența hepatitei alcoolice la 15% ; Thaler [53], la 4 060 cazuri de etilism cronic, semnalează hepatita la 1 254 (30,9%), din care la 579 cazuri (14,3%) leziunile hepatitice se asociau cu cele de tip cirotic. Un studiu morfologic efectuat la 214 pacienți cu leziune hepatică etanolică indică prezența hepatitei la 18,2% [4], fără a include pe cea adăogată cirozei.

În ceea ce privește ciroza hepatică, la care s-au referit de fapt și datele epidemiologice anterior relatate, ea reprezintă entitatea cea mai bine studiată și pe plan epidemiologic.

Se estimează că peste 310 000 oameni mor anual în întreaga lume din cauza cirozei ficatului [22], jumătate din acestea fiind atribuite alcoolului [37]. Frecvența medie a cirozei la alcoolicii cronici din Statele Unite a fost calculată la 8,7%, incidența sa fiind corelată cu cantitatea și durata abuzului de alcool (tabelul 1, după Lelbach), [33].

Tabelul 1

Durata ani	Abuz de alcool Media	Nr. cazuri	Ciroza	Etanol	
				g/zi	media
1—5	3,6	73	0%	130—197	163
6—10	8,3	129	8%	144—210	177
11—15	12,9	81	21%	160—224	192
16—35	21,6	51	51%	197—275	227
		Total : 334			

Incidența cirozei hepatice, din totalul hepatopatiei alcoolice spitalizate, se cifrează la aproximativ 32% [4, 25, 46].

Datele epidemiologice atestă faptul că prevalența cirozei hepatice a atins o astfel de magnitudine, încît această complicație a alcoolismului reprezintă o problemă majoră de sănătate publică [38].

Scanned with OKEN Scanner

2.2.3. RISCUL INEGAL AL LEZĂRII HEPATICE

Desigur, datele statistice nu pot fi absolutizate, mai ales că ele nu ne oferă o explicație plauzibilă asupra inegalității riscului atingerii hepatice la consumatorii cronici de etanol. Referitor la aceasta, se aduc în discuție :

1. Factorii dietetici, mult controversați. Totuși, nu trebuie ignorat faptul că steatoza este mai puțin importantă, pe lîngă un regim sărac în grăsimi, la animal și la voluntari [35]. Un studiu prospectiv, „Cross-sectionel" efectuat de Connell și col. [14] la Cincinati Ohio și Dublin, arată că diferențele aparente în severitatea leziunii hepatice din cele două țări ar fi corelate cu factorii dietetici. Consumul de lapte, grăsime animală și proteine au fost asociate cu mai puțină fibroză, regenerare și steatoză.

2. Factori microbieni. Manenti (citat [55]) crede că ar fi vorba despre o modificare a reacției față de unii antigeni. Simplă ipoteză.

3. Factorii genetici și constituționali, subliniați, mai ales, de Sh. Sherlock [49]. Se cunoaște că apetența pentru alcool este foarte variabilă de la un individ la altul. S-a observat o corelație între tulburările de vedere pentru galben-bleu și apetența patologică pentru alcool. Acest caracter ar putea fi legat de factorul cromosomic X. Pe de altă parte, factorul genetic ar putea interveni la nivelul metabolismului etanolic, punînd problema diferențelor individuale ale echipamentului enzimatic :

a) la nivel cerebral „toleranța" la alcool apare clinic foarte variabilă, legată de o activitate mai mare a dopamin-betahidroxilazei, o activitate mai slabă a tirozin-hidroxilazei, o inducție a alcooldehidrogenazei cerebrale ;

b) la nivel hepatic ar fi vorba de variații în activitatea alcooldehidrogenazei. Von Wartburg a descoperit o izoenzimă ce oxidează alcoolul de 5 ori mai repede ; aceasta este prezentă doar la 20% din indivizi, fie că sînt alcoolici sau nu. De asemenea, există variații individuale în activitatea aldehiddehidrogenazei [45].

Scanned with OKEN Scanner

c) metabolismul etanolic la marii alcoolici cu ficat sănătos nu ar fi modificat ; în schimb, ar exista o impermeabilitate membranară, totală sau parțială, localizată sau generalizată.

Oricare ar fi explicația acestei susceptibilități individuale la acțiunea toxică a alcoolului, aceasta nu minimalizează, în esență, concluziile furnizate de datele epidemiologice privind hepatotoxicitatea etanolului și tendința de creștere a hepatopatiei alcoolice.

BIBLIOGRAFIE

1. Alves, M. P. S., Saragoso, A., Moreira, M. L., Novalis, L., Valago, M., Ianz, Gl., Pinto, El., Correira, J.P. *Alcoholism and nutrition : a clinical and epidemiological study of a rural population.* XI. Intern. Congress of Gastroent., Hamburg, 1980, 285.
2. Aron, E. *Dépistage et controle de l'alcoolisme chronique.* Med. et Hyg., 1976, 1207, 1274—1276.
3. Banciu, Tr., Marcoane Elena. *Valoarea dozării gama-GTP, serice în depistarea alcoolicilor cronici și a hepatopatiei alcoolice. Studiu pe o populație cu risc etanolic crescut.* Viața Med., 1981, 28, 11, 521—523.
4. Banciu, Tr., Berinde, L., Prodan, P., Pătroi, Florica, Tudose, N., Daian, E. *Studiu clinico-epidemiologic privind prevalența și formele anatomo-clinice ale hepatopatiei etanolice.* Med. Internă 1981, 33, 4, 363—370.
5. Banciu, Tr., Berinde, L., Marcoane, Elena, Weidenfeld, Hugo, Hornea Elena, Brăiloiu, Th. *Aportul dozării gama GTP în depistarea, diagnosticul precoce și stadial al hepatopatiei alcoolice.* Simpozionul „Metode noi de investig. în gastroent"., Tg. Mureș, 1980, IX.
6. Basile, A. *Alcoholic liver disease.* Brit. Med. Journ. 1977, 2, 6082, 319.
7. Beraud, C., Cattan, D., Chaput, I. C. et col. *Premiers resultats de l'anquette nationale prospective sur les couts de la cirhose alcoolique du fois en milieu hospitalier.* Gastroent. clin. biolog., 1980, 4, 1 bis, 1801.
8. Blendis, L. M. *Incidence of alcoholic liver disease.* Lancet, 1975, 2, 7933, 499.

Scanned with OKEN Scanner

9. Bode, J. Ch., Wöttge, E., Kahm, O., Korb, G. *Leberschäden bei chronischen Alkoholikern mit und ohne deliriumtremens.* Dtsch. Med. Wsch., 1976, 101, 29, 1081—1087.
10. Brînzeu, P., *Ecologoepidemiologia alcoolofiliei în proecție socio-culturală.* Simpozionul „Alcoolismul și implicațiile psiho-sociale". Iași, 1976, 1—7.
11. Brunt, W. P. *Alcohol and the liver.* GUT, 1971, 12, 222—229.
12. Buligescu, L., Ciortea, M. *La cirhose du foie dans le dernier decenie en Roumanie.* VI. World. Congress of. Gastroent. Madrid, 1978, 175.
13. Castaigne, P. *Medicine et alcoolism.* Rev. Prat., 1980, 37, 30, 2407—2410.
14. Connell, A. M., Weir, D., Fitzgerald, O., Mc.Donald, W., Whelton, M., Mc.Carthy, C., Kennedy, J., Fairman, M., Ball, C. *Comparison of features ob alcoholic liver disease.* Gastroenterology, 1977, 73, 5, 1216.
15. Crismer, R. *Les incidences digestives de l'alcoolisme chronique.* Ann. Gastroent. Hepatolog., 1977, 13, 2, 83—102.
16. Durbec, J. P., Bidart, J. M., Sarles, N. *Étude des variations du risque de cirhose du foie en fonction de la consommation d'alcool.* Gastroent. clin. biolog., 1979, 3, 10, 725—734.
17. Editorial. *Born to drink.* Lancet, 1979, 1, 8106, 24—25.
18. Editorial. *The alcoholism endemic.* Lancet, 1980, 1, 8174, 938—939.
19. Editorial. *Alcoholic heart disease.* Lancet, 1980, 1, 8175, 961.
20. Fischer, M. M., Rankin, J. G. *Alcohol on the liver.* Plenum Publ. Corp., New-York, 1977.
21. Galamboș, J. T. *Alcoholic hepatitis* În : *The liverand its disease,* G. Thieme, Stuttgart, 1974, 255—272.
22. Galamboș, J. T. *The cirrhosis.* În : *Gastroenterology,* H. Bokus, 1976, Cap. 107, 366—378.
23. Galamboș, J. T. *Affluence, alcohol and cirrhosis.* Gastroenterology, 1977, 73, 5, 1221.
24. Galea, Gh. *Ciroza hepatică.* Ed. medicală, București, 1973.
25. Garceau, A. J. and Boston Inter. Hospital liver group. *The natural history of cirrhosis.* New England J. Med., 1964, 271, 1173.
26. Godard, J. *Epidemiologie de l'alcoolisme.* Rev. Prat., 1980, 37, 30, 2419—2422.
27. Hawkler, Ann. *Drinking pattern ob young people.* În : *Alcoholism and drug dependence,* Plenum Press, New York — London, 1977, 95—104.
28. Jaulmes, P., Hamelle, G., Roques, J. *Le plomb dans les mouts et les vins.* Ann. Techn. Agric., 1960, 9, 189—245.
29. Kozarevic, D., Mc.Gee, D., Vojdavic, N., Racic, Z., Dawbes, T., Gordon, T. *Frequency of alcohol consumption and morbidity and mortality the Yugoslavia cardiovascular disease study.* Lancet, 1980, 1, 8169, 613—616.
30. Krasner, N., Davis, M., Portmann, B., Williams, R. : *Changing pattern of alcoholic liver disease in Great Britain.* Britsh. Med. J., 1977, 1, 6075, 1496—1500.

Scanned with OKEN Scanner

31. Lamy, J., Aron, E., Rerraut, J. P., Weil, J. *Le bilan alcoolo-hepatique au cours de la surveillance et du depistage des ethiliques. Ann.* Gastroent. Hepatology, 1975, 11, 291—298.
32. Lelbach, W. K. *Cirrhosis in the alcoholic and its relation to the volume of alcohol.* Ann. Acad. Sci. U.S.A., 1975, 252, 85—105.
33. Lelbach, W. K. *Leberschaden bei chronischen Alkoholismus.* Acta hepatosplenologica, 1966, 13, 321.
34. Lereboullet, J. *L'alcoolisme probleme medico-sociaux (introduction).* Rev. Prat., 1980, 30, 37, 2413—2415.
35. Lieber, Ch. S. *Alcohol and malnutrition in the pathogeness of liver disease,* JAMA, 1975, 233, 1077—1082.
36. Lieber, Ch. S. *Lesions et adaption du foie consecutive a absorbtion d'alcool.* Das Mediz. Prisma, 1978, 1.
37. Lieber, Ch. S., Feinman, L., Rubin, E. *Alcohol and the liver.* În : Gastroenterology, H. Bokus, 1976, Cap. 106, 342—360.
38. Lieber, Ch. S. *Alcoholism : a medical approach.* Brit. J. Alcohol and alcoholism, 1980, 15, 4, 95—103.
39. Meacher, M. *Openting adres to Intern Confer, ob alcoholism.* În : *Alcoholism and drug dependence,* Plenum Press. New York — London, 1977.
40. Muhin, A. S. *Identificarea etiologică a cirozelor hepatice alcoolice.* Klinic. Medit., 1978, 3, 108—112.
41. Nagy, G., Ujozaszy, L., Szokoly, V., Pronay, G. *Alkoholistak majartalmai.* Orvosi Hetilap, 1975, 116, 35, 2065—2068.
42. Pinals, R. S. *Changing pattern in alcoholic liver disease.* Brit. Med. J., 1977, 2, 6092, 568.
43. Poser, W., Poser, S. *Wie viele Sterbefälle durch Alkohol pro Jahr ?* Dtsch. Med. Wsch., 1980, 105, 9, 310—311.
44. Rubin, E., Lieber, Ch. S. *The effect of alcohol on the human liver.* În : *The liver and its disease,* Schaffner — Sherlock — Leevy. G. Thieme, Stuttgart, 1974, 236—244.
45. Ruyters, L. *Alcool et pathologie digestive.* Rev. Med. Liège, 1980, 35, 7, 213—218.
46. Sarles, N. *Alcool et tractus digestif.* Biol. Gastroent., 1978, 9, 2, 93—98.
47. Schiff, L. *Disease of the liver.* J. B. Lippincot Co., Philadelphia — Toronto, 1975.
48. Schmid, R., Combes, B., Leevy, C., Meyer, Y., Ockner R. et all., *Metabolic disease of the liver.* Gastroenterology, 1975, 69, 5, 1108—1120.
49. Sherlock, Sh. *Alcohol and the liver.* În : *Disease of the liver and biliery system.* Blackwel S. C. Pub. Oxford — Edinburg, 1969, 412—425.
50. Stajic, M., Janev, A. *Duration of alcoholic abuse and the degree of liver injury.* VI. World. Congress of Gastroent., Madrid, 1978, 180.
51. Stanciu, L., Tomescu Georgeta. *Probleme generate de morbiditatea corelată cu abuzul de alcool.* Timișoara, Med., 1979, 24, 3, 1—3.

Scanned with OKEN Scanner

52. Thaler, A. *The effect of ethanol on the gastrointestinal tract.* XI. Intern. Congress. of Gastroent, Hamburg, 1980, IX.
53. Thaler, H. *Die Alkohol hepatitis.* Internist, 1979, 20, 179—184.
54. Thiel van D. Lester R. *Alcoholism : Its effects on hypothalemic pituitary gonadal function.* Gastroenterology, 1976, 71, 318—325.
55. Thomas, M. *De l'alcool a la cirrhose.* Rev. Prat., 1976, 26, 51, 3559—3568.
56. Tomescu Georgeta, Havelko Elena, Oancea Gh., Gîrba Lia. *Aspecte clinico-statistice ale consumului de alcool în rîndurile unei populații active.* Timișoara Med., 1979, 24, 3, 15—17.
57. Trillat, J. *Problemes économiques et cout de l'alcoolisme.* Rev. Prat., 1980, 30, 37, 3423—3427.
58. Vives, J. F., Bellet, H., Lopinski, A., Mirouze, D. etc. coll. *Alcoolisme chronique et intoxication saturnine.* Gastroenterol. clin. biolog., 1980, 4, 119—122.
59. Zourbas, J., Couturier, C. *Alcoolisme et jeunesse.* Rev. Prât., 1980, 37, 30, 2449—2452.

Scanned with OKEN Scanner

3. METABOLISMUL HEPATIC AL ETANOLULUI

Alcoolul este normal produs în mici cantități de către bacteriile din intestinul subțire. Ficatul este capabil să-l metabolizeze [34] ; dealtfel, ficatul poate metaboliza aproximativ 100 g alcool în 24 ore [45].

Alcoolul ingerat este rapid absorbit de stomac și porțiunea superioară a intestinului subțire. Rata de absorbție pare să fie direct legată de concentrația etanolului, dar chiar și la concentrații mari absorbția este completă. Odată absorbit, alcoolul difuzează rapid în apa organismului și, uneori, poate fi excretat neschimbat în urină. Majoritatea însă (aproximativ 80—90%) este oxidat în ficat [20, 22] ; o mică parte se elimină prin aerul expirat, urină, lapte (în cursul lactației). În 10 ore, 90% din etanol este transformat în CO_2 la nivelul mitocondriei, după ce a fost degradat pînă la acetat în citoplasmă.

3.1. CĂILE DE OXIDARE

Două sisteme enzimatice diferite sînt implicate în oxidarea alcoolului.

Scanned with OKEN Scanner

3.1.1. OXIDAREA PRIN ALCOOLDEHIDROGENAZĂ (A.D.H.)

Alcooldehidrogenaza este o enzimă citoplasmică ce conține zinc (metaloenzimă), avînd drept cofactor nicotinamid adenin dinucleotid (NAD) cu *p*H optim 10,4. Marea majoritate a enzimei (80—90%) se găsește în ficat. Nu este specifică pentru etanol, ci poate cataliza, de asemenea, oxidarea metanolului și glicolilor (Bethume și Valee — citați [34].

Prezența fiziologică a ADH se explică prin existența fiziologică a substratului său : etanolul endogen, provenit prin reducerea acetaldehidei formată, plecîndu-se de la treonină, din fosfat de dezoxiriboză și din beta-alanină, în căile lor metabolice normale.

Sub acțiunea ADH alcoolul se transformă în acetaldehidă, conform reacției :

$$CH_3—CH_2 + NAD \xrightarrow{ADH} CH_3CHO + NADH.$$

Hidrogenul este transferat deci cofactorului (NAD), care este astfel redus la NADH. Activitatea hepatică a ADH este reglată de diverși hormoni (tiroidieni, gonadici). Rata eliminării etanolului s-a constatat că este crescută la hipertiroidieni și după administrare de tiroxină sau triiodtironină [26].

După caracterele ADH hepatică, genetic determinată, o populație dată poate fi divizată în două grupe :

a. normală, cu activitatea ADH de 2—3 ori mai slabă decît la celălalt grup.

b. atipică, cu ADH crescută. Proporția acestui grup este variabilă : 20% în Elveția și 4% la Londra [11].

Există 8 izoenzime ale ADH, proporțiile lor variind de la un individ la altul. Izoenzimele au activitate cantitativ diferită, ceea ce explică variațiile individuale ale cineticii dehidrogenării alcoolului și probabil, cel puțin în parte, toleranța variabilă binecunoscută față de alcool [54].

Scanned with OKEN Scanner

Este evident că oxidarea catalizată de ADH are o rată limitată, în funcție de oferta de metabolizare a etanolului în ficat. În condiții optimale ficatul conține 2 700 u ADH capabile să oxideze 7—8 g etanol/oră și 100 mg/kilogram greutate. Activitatea ADH hepatică este saturată la o concentrație sangvină de etanol de 90—100 mg% [35].

Creșterea toleranței etilicilor față de alcool a pus problema naturii adaptative a ADH [14].

Acetaldehida, rezultată din oxidarea alcoolului, este oxidată la rîndul său în acetat :

$$CH_3CHO + NAD \cdot \xrightarrow[\text{dehidrogenază}]{\text{acetaldehid}} CH_3COOH + NADH.$$

Reacția este catalizată de enzima acetaldehid-dehidrogenază, localizată în citosol, microsomi, mitocondrii ; ea degradează peste 80 % din acetaldehida rezultată din oxidarea alcoolului [20].

Cea mai mare parte din acetat trece în sînge, fiind apoi oxidat în ciclul Krebs și în lanțul respirator localizat în mitocondrii [41].

Metabolismul unei molecule de etanol, prin acest sistem, conduce la formarea a două molecule de NADH, care se acumulează în ficat, modificînd, în favoarea sa, raportul NADH/NAD.

Acetaldehida mai poate fi oxidată prin alte sisteme ale citosolului [14]. Astfel, reacțiile catalizate de xantinoxidază sau aldehidoxidază duc la formarea de apă oxigenată (H_2O_2). Sub efectul dezoxiriboaldolazei, acetaldehida este condensată cu un intermediar al glicolizei, glicero-3-fosfatul, rezultînd 2-dezoxiriboz-fosfatul. Această ultimă cale leagă degradarea etanolului de glicoliza oxidativă (ciclul pentozo-fosfaților Dickens-Horeker) și de metabolismul acizilor nucleici.

Factorul limitativ al activității ADH este cantitatea disponibilă de NAD.

Scanned with OKEN Scanner

NADH este reoxidat în NAD la nivelul lanțului respirator mitocondrial. Reacția este complicată prin faptul impermeabilității membranei mitocondriale pentru NADH [41]. Problema se rezolvă prin funcționarea *navetei malato-aspartat,* în care malat-dehidrogenaza joacă un rol central. Această enzimă reduce în citosol oxalatul în malat, reacție însoțită de oxidarea NADH în NAD. Malatul trece în mitocondrii, unde o izoenzimă a malat-dehidrogenazei îl oxidează în oxalacetat cu reducerea NAD în NADH (fig. 6).

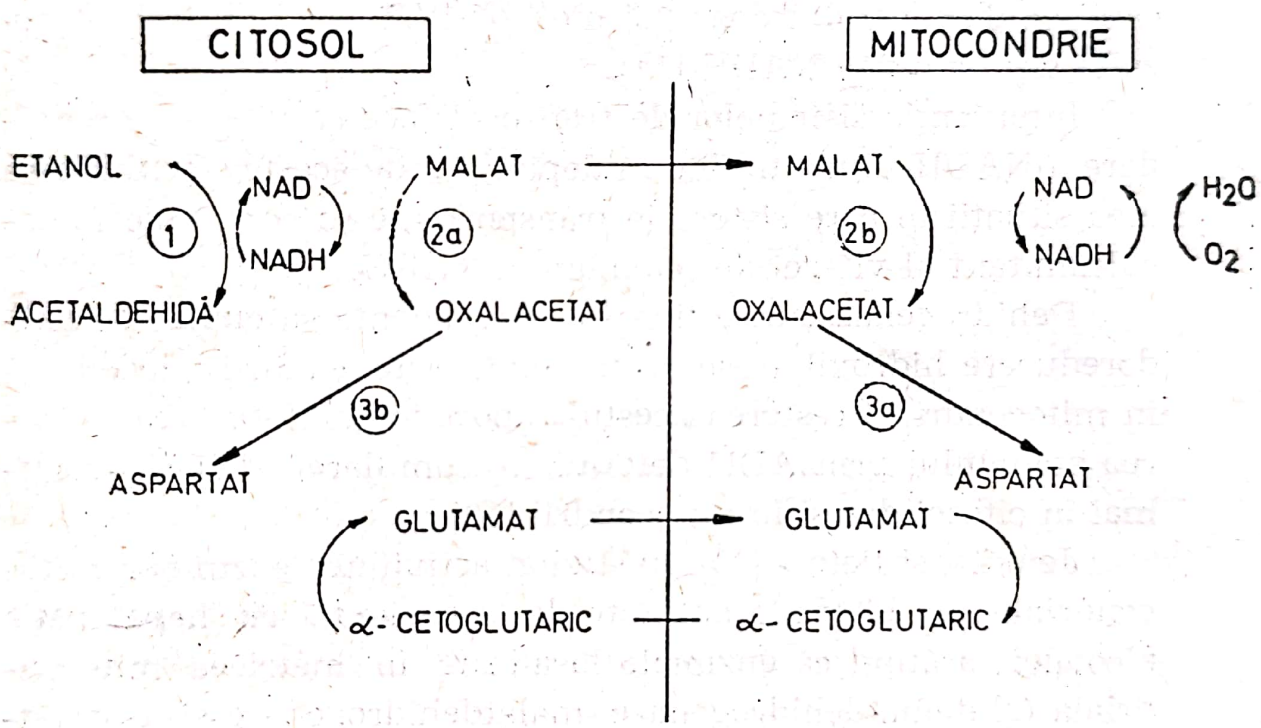


Fig. 6. Naveta malat aspartat. (După Gajdos — [11]). 1. ADH. 2a. Malat dehidrogenaza (citosol). 2b. Malat dehidrogenaza (mitocondrii). 3a. TGO mitocondrială. 3b. TGO citosolică.

Pentru ca acest sistem să funcționeze, trebuie ca oxalacetatul să fie reînnoit. Cum membrana mitocondrială nu este permeabilă pentru oxalacetat, reîntoarcerea sa din mitocondrii în citosol se operează prin transformarea sa prealabilă în aspartat sub acțiunea glutamat-oxalacetat-transaminazei (GOT) mitocondriale. Aspartatul poate trece din mitocondrii în citosol, unde aceeași transaminază îl transformă în oxalacetat.

Scanned with OKEN Scanner

Naveta malat-aspartat este de o foarte mare importanță. Cînd capacitatea sa funcțională este depășită de cantitatea de alcool, NAD nu mai poate să oxideze etanolul și raportul NADH/NAD este crescut în ficat. În acest caz lipsa NAD antrenează creșterea altor cupluri de oxido-reducere hepatică : lactat/piruvat, alfaglicerofosfat/dihidroxiacetonă, beta hidroxibutirat/acetoacetat, care reflectă creșterea raportului NADH/NAD. Astfel, în cazul ciclului alfaglicerofosfat/dihidroxiacetonă, care se dovedește mai neeconomic din punct de vedere energetic, H^+ de pe NAD citosolic este transferat pe FAD mitocondrial, din a cărei oxidare rezultă doar doi moli de ATP, față de trei cît rezultă din oxidarea NADH [14].

Intervenția sistemelor de transport face ca viteza de reoxidare a NADH-ului citosolic să depindă și de acestea, putîndu-se crea situații în care sistemele transportoare să constituie factorul limitant al vitezei de reoxidare a NADH.

Dehidrogenaza, care ține sub dependența sa cuplul de oxidoreducere hidroxibutirat/acetoacetat, este exclusiv localizată în mitocondrii. Creșterea acestui raport indică faptul că oxidarea etanolului prin ADH determină acumularea NADH nu numai în citosol dar și în mitocondrii [10].

Jenkins și Peters [19] au studiat activitatea enzimelor mitocondriale pe biopsiile obținute de la pacienții cu hepatopatie alcoolică, arătînd că enzimele localizate în matricea mitocondrială (glutamatdehidrogenaze, malatdehidrogenaze și aspartat-aminotransferaze) sînt semnificativ crescute. Se pune aceasta pe seama unei reacții adaptative la încărcarea cu etanol.

3.1.2. OXIDAREA MICROSOMALĂ (MEOS)

S-a arătat [23] că în prezența pirazolului, un inhibitor puternic al ADH, atît in vivo cît și in vitro, în ficatul izolat perfuzat sau în hepatocitele izolate, metabolismul alcoolului rămîne neschimbat. Aceasta a dus la presupunerea existenței unei căi de degradare non ADH-dependente.

Scanned with OKEN Scanner

Este cunoscută importanța sistemului microsomial în „detoxicarea" hepatică a medicamentelor și în metabolismul unor substanțe endogene (hormoni steroizi, colesterol, bilirubină).

Lieber și De Carli [17] au arătat, în 1968, că fracțiunea microsomică a reticulului endoplasmatic (REP) intervine în degradarea alcoolului, plecînd de la observația că la șoarecele hrănit cu alcool se observă o proliferare a REP neted ; se semnalează și o creștere a activității microsomiale intestinale [47] și pancreatice [7].

Acest sistem microsomal de oxidare a alcoolului (MEOS = = microsomal-ethanol-oxiding-system) are drept cofactor nicotin-amid-adenin-nucleotidfosfatul (NAP) și *p*H optim 7,2. Reacția se desfășoară în prezența oxigenului astfel :

$$CH_3CH_2 + NADP\,4 + H^+ + O_2 \xrightarrow[MEOS]{} CH_3CHO + NADP^7 + 2\,H_2O.$$

Constituentul esențial al MEOS este citocromul P-450.

S-a arătat [28] că administrarea de alcool provoacă, pe lîngă proliferarea REP neted, sediul microsomilor, și o creștere a concentrației citocromului P-450. Sinclair și col. [50] au demonstrat, pentru prima dată, că etanolul poate acționa direct pe hepatocitele cultivate, inducînd citocromul P-450. Această inducție este similară cu cea produsă de fenobarbital sau propilizopropilacetamidă.

Sistemul este inductibil [46] : sub efectul unui drog (alcool) este accelerată nu numai propria sa oxidare, dar și cea a altor substanțe metabolizate în microsom (fenobarbital, anilină, meprobamat, benzopiren, nitroderivați). Rata de dispariție a alcoolului din corp este estimată la 120—150 mg/Kgcorp/h ; această rată poate fi crescută de 2—3 ori la populația cu activitate MEOS ridicată, indusă prin consumul prelungit și abundent de alcool [6]. Aceste fapte ar putea explica toleranța crescută a alcoolicilor cronici pentru etanol și pentru unele medicamente, îndeosebi sedative. Hormonii tiroidieni (T_4 sau T_3) au de asemenea o acțiune inductivă asupra MEOS [29].

Scanned with OKEN Scanner

Cota care revine acestei căi de oxidare a alcoolului variază între 20—25%, pînă la 50% din metabolismul total [8].

Degradarea etanolului prin MEOS are drept rezultat tot acetaldehida, care suferă oxidarea, catalizată de aldehid-dehidrogenază, în acetilcoenzima A (AcCoA); aceasta este oxidată, în cea mai mare parte, în ciclul tricarboxilic (Krebs) rezultînd bioxid de carbon și apă, iar o parte este convertită în acizi grași și colesterol (fig. 7).

La aceste două căi principale de degradare a alcoolului se pot adăuga, în anumite situații și alte modalități metabolice:

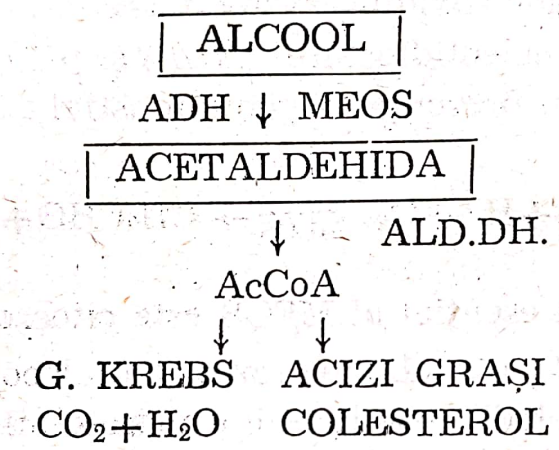


Fig. 7.

3.1.3. OXIDAREA PRIN CATALAZĂ

Catalaza este capabilă să oxideze alcoolul în acetaldehidă cu cheltuiala de H_2O_2. După Lieber, există două căi ce folosesc catalaza:

a. $NADPH+H^+ + O_2 \xrightarrow[\text{oxidază}]{\text{NADPH}} NADP + H_2O_2$

$H_2O_2 + CH_3CH_2OH \xrightarrow[\text{Catalază}]{} 2\,H_2O + CH_3CHO.$

b. $XIPOXANTINA + H_2O + O_2 \xrightarrow[\text{oxidază}]{\text{xantin-}} XANTINA + H_2O_2$

$H_2O_2 + CH_3CH_2OH \xrightarrow[\text{Catalază}]{} 2\,H_2O + CH_3CHO.$

Scanned with OKEN Scanner

Se estimează că Km, pentru oxidarea alcoolului dependentă de H_2O_2, mediată de catalază, este de aceeași mărime ca cea de MEOS : între 8 și 9 mM, în timp ce pentru fracțiunea ADH-dependentă Km variază între 0,5—2 mM.

Aproximativ 1/10 din alcoolul oxidat non ADH se face prin H_2O_2 catalază, restul revenind sistemului MEOS [23].

3.1.4. ALCOOLIZA

Tomaszewski și Buchowitz (citați [11]) au pus recent (1972) în evidență o cale metabolică a etanolului, numită „alcooliză". În această cale etanolul se comportă ca analogul apei, pe care o poate substitui în reacții catalizate de către enzimele hidrolitice. Aceste enzime scindează o substanță, de exemplu un compus fosfatat, în două părți, atașînd uneia hidrogenul și celeilalte hidroxilul dintr-o moleculă de apă. Etilfosfatul rezultat este toxic ; pe de altă parte, alcooliza ar putea să perturbe metabolismul acizilor nucleici și să intervină astfel în unele manifestări patologice și ereditar transmisibile ale intoxicației etilice acute.

Chiar dacă aceste ultime două căi pot interveni în metabolismul etanolului, cota lor de participare este infimă, dată fiind cantitatea infimă de apă oxigenată din ficat [42], în raport cu principalele căi de degradare : ADH și MEOS.

Cercetările experimentale, privind efectul ingestiei cronice de alcool la șoarece asupra enzimelor hepatice implicate în metabolismul alcoolului, indică prevalența sistemului MEOS (fig. 8).

La subiecții normali, ADH ar juca rolul predominant, în timp ce mecanismul microsomic ar interveni predominant la etilici [53].

Redăm în figura 9 o sinteză a căilor de metabolizare a alcoolului la nivelul hepatocitului.

Scanned with OKEN Scanner

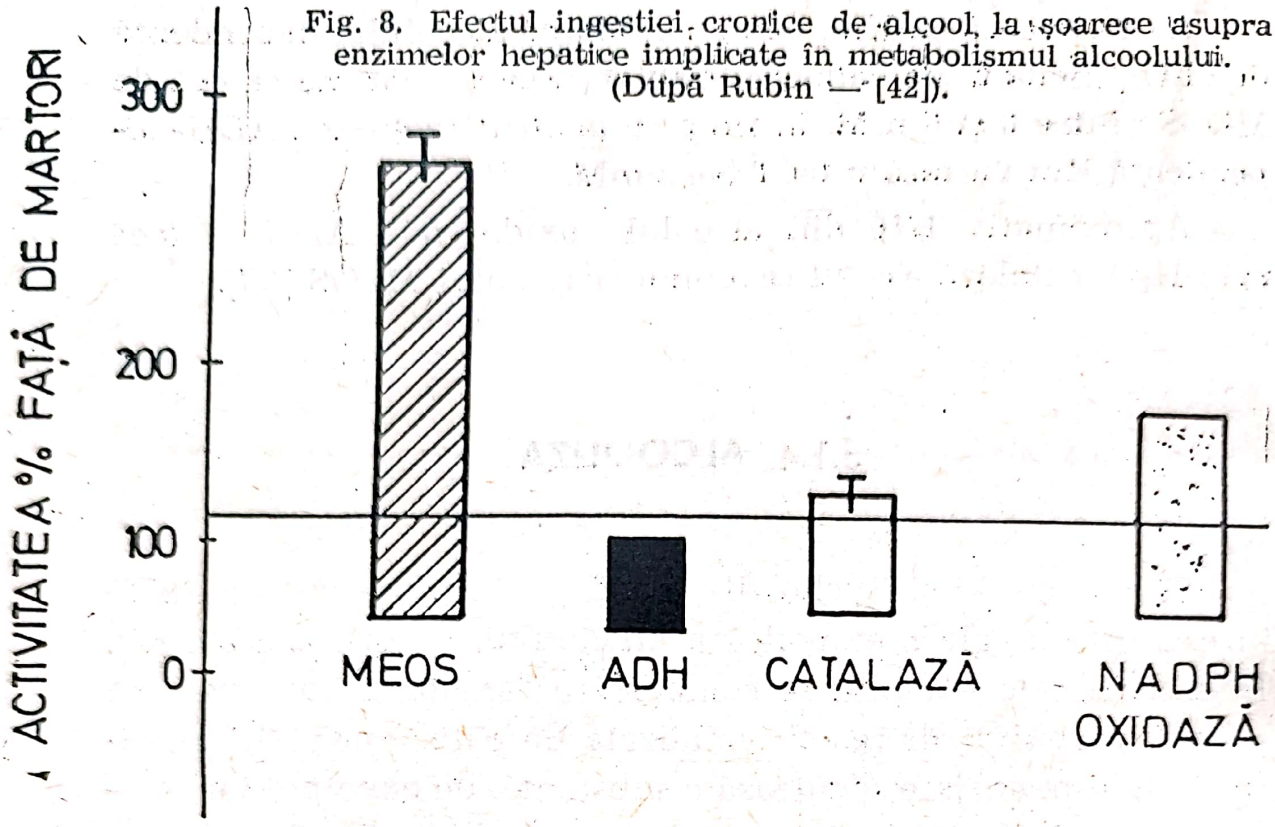


Fig. 8. Efectul ingestiei cronice de alcool la șoarece asupra enzimelor hepatice implicate în metabolismul alcoolului. (După Rubin — [42]).

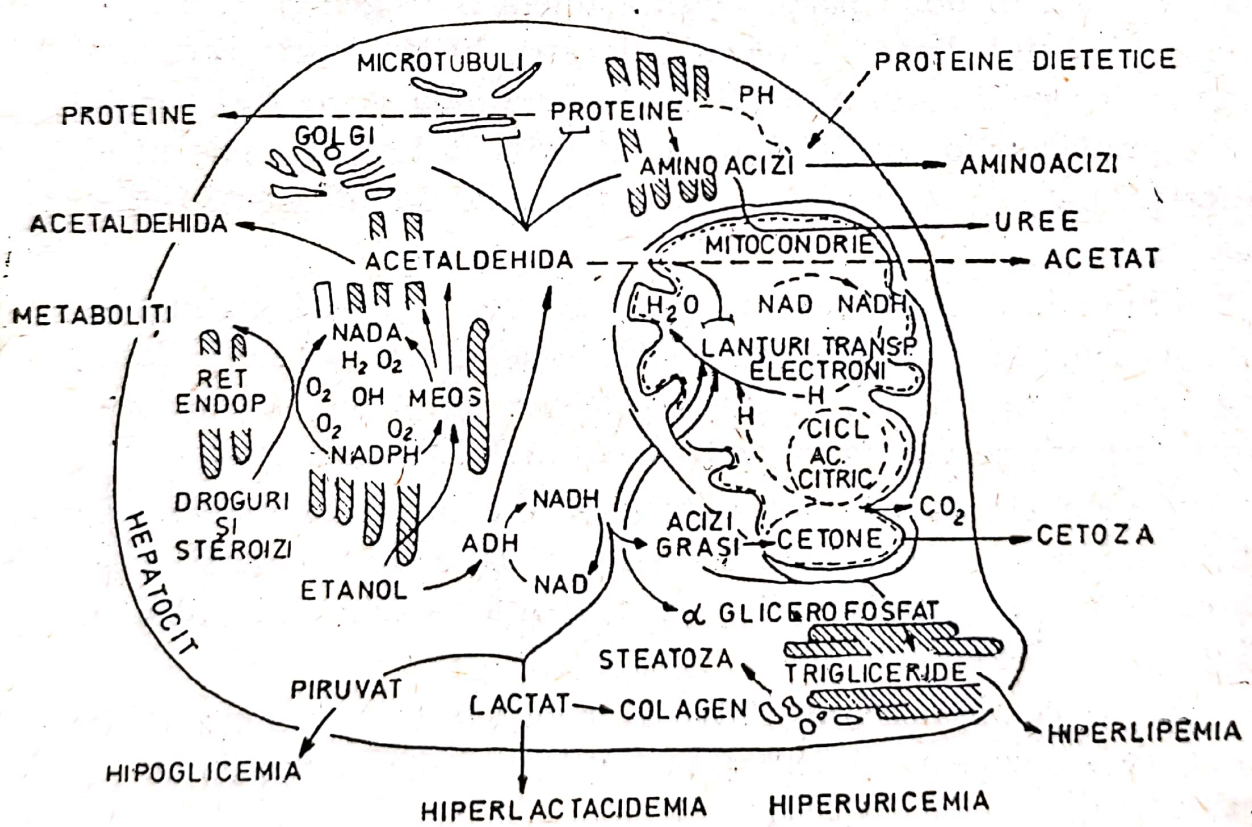


Fig. 9. Oxidarea etanolului în hepatocit și legătura celor doi metaboliți (Acetaldehida și H) cu tulburările în metabolismul intermediar, inclusiv anomaliile metabolismului amino-acizilor și proteinelor. NAD=Nicotinamid Adenin Dinucleotid; NADH=NAD redus; NADP=Nicotinamid Adenin Dinucleotid Fosfat; NADPH=NADP redus. (După Lieber C.S. — [24]).

Scanned with OKEN Scanner

3.2. EFECTELE OXIDĂRII ALCOOLULUI

Specificitatea relativă a ficatului în oxidarea alcoolului explică de ce degradarea acestuia antrenează un dezechilibru metabolic hepatic evident, în ciuda mecanismelor intracelulare responsabile de homeostazia redox. Acest dezechilibru este agravat prin absența mecanismelor de contrareglare, care să ajusteze nivelul oxidării alcoolului la starea metabolică a hepatocitelor, ca și imposibilitatea de a stoca alcoolul, ca alte mari surse de calorii, sau de a-l metaboliza la un grad semnificativ în țesuturile periferice [1]. Prin înlocuirea pînă la 90% a altor substraturi folosite în mod normal de către ficat, etanolul acaparează metabolismul intermediar al ficatului [24].

Diversele efecte ale alcoolului asupra metabolismului pot proveni fie din formarea de NADH în ciclul alcooldehidrogenazei, fie din interacțiunea între alte funcții ale microsomului asociate metabolismului și sistemului microsomic de oxidare a alcoolului. Se adaugă anomaliile funcționale mitocondriale: scăderea capacității respiratorii, perturbarea selectivă a fosforilării oxidative și dezechilibrul metabolic.

3.2.1. CONSECINȚELE UNEI PRODUCȚII HEPATICE EXCESIVE DE NADH

a. Etanolul diminuă degradarea glucozei, ca urmare a inhibiției ciclului tricarboxilic, prin acumularea de NADH și creșterea raportului NADH/NAD în mitocondrii, sediul ciclului Krebs.

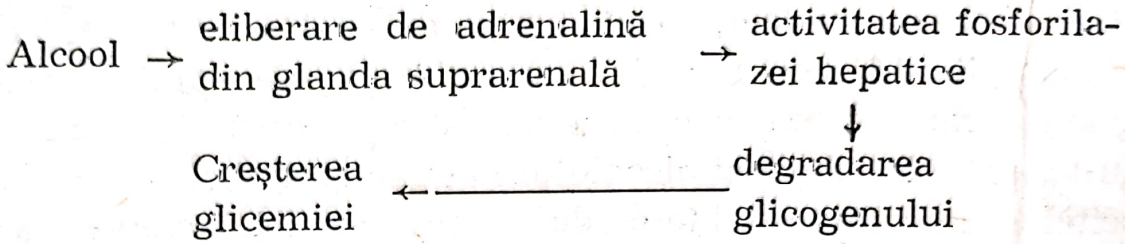
Sînt inhibate citratsintetaza și izocitratdehidrogenaza, două enzime esențiale pentru funcționarea acestui ciclu.

Inhibiția ciclului tricarboxilic prin etanol este un fenomen biochimic foarte important, responsabil în mare parte pentru anomaliile metabolismului glucidic și lipidic.

În stare fiziologică, administrarea unei doze de etanol crește glicemia cu 7—10%. Această creștere este mai pronunțată la

Scanned with OKEN Scanner

etilici, 45 pînă la 70% din aceştia prezentînd o intoleranţă la glucoză sau un diabet manifest. Secvenţele prin care se realizează această hiperglicemie :



Desigur, această hiperglicemie este în funcţie de conţinutul ficatului în glicogen.

Mai rară este hipoglicemia etilică ce intervine, îndeosebi, după ingerarea unei mari cantităţi de alcool à jeun, ceea ce poate avea drept consecinţă coma hipoglicemică. În determinismul acestei hipoglicemii intervine nu numai à jeun-ul, ci şi scăderea gluconeogenezei hepatice [58]. Este vorba de inhibarea reacţiei piruvatcarboxilazice, care reprezintă reacţia de start a neoglucogenezei din lactat şi alanină.

În ultimă instanţă, dezechilibrul NADH/NAD are drept urmare o creştere a raportului lactat/piruvat. Permeabilitatea membranei pericelulare a hepatocitelor pentru lactat permite trecerea sa în sîngele circulant şi creşterea lactacidemiei. Aceasta duce la diminuarea excreţiei urinare de acid uric, astfel explicîndu-se hiperuricemia etilică. Dacă la lactacidemie se adaugă şi creşterea corpilor cetonici, se realizează acido-cetoza alcoolică, recunoscută încă din 1940 de către Dillon şi col. (citaţi [38]).

Metabolismul galactozei, a cărei transformare în glucoză se face în ficat, este de asemenea perturbat prin etanol. Acumularea NADH inhibă uridin-difosfo-galactoz-epimeraza, ceea ce explică utilizarea defectuoasă a galactozei şi excreţia sa crescută sub efectul alcoolului.

b. Degradarea hepatică a etanolului are repercusiuni majore asupra metabolismului lipidic.

Mai multe mecanisme biochimice concură pentru a produce acumularea lipidelor în ficat :

1. Sinteza hepatică de acizi graşi este crescută. S-a demonstrat că NADH accelerează incorporarea C^{14} acetatul în acizi graşi [15]. Formarea acestora, plecînd de la glucoză, este de asemenea accelerată de etanol.

2. Degradarea acizilor graşi prin mecanismul mitocondrial al beta-oxidării este diminuată.

3. Conţinutul ţesutului hepatic în ATP de origine esenţial mitocondrială este diminuat sub efectul etanolului ; această scădere coincide cu acumularea lipidelor în ficat [43].

4. Mobilizarea acizilor graşi ai ţesutului adipos spre ficat are loc în cazul utilizării dozelor foarte crescute de etanol (peste 400 g/zi).

5. Creşterea biosintezei trigliceridelor sub acţiunea alcoolului. Îmbogăţirea ţesutului hepatic în NADH duce la creşterea conţinutului hepatocitelor în alfa-glicerofosfat ce furnizează, pe de o parte, glicerolul şi stimulează, pe de altă parte, formarea acetilcoenzimei A, donatoare de acizi graşi.

6. Oxidarea chilomicronilor în ficat este diminuată de alcool, ca urmare a inhibiţiei ciclului Krebs.

7. Sinteza lipoproteinelor ce se efectuează la nivelul reticulului endoplasmatic este accelerată. De asemenea, creşte sinteza colesterolului, realizată tot la nivelul reticulului endoplasmatic.

Alcoolul poate creşte producţia de corpi cetonici (beta-hidroxi-butirat, acetoacetat şi acetonă). Se ştie că, transformarea β-hidroxi-butiratului în acetoacetat este NAD-dependentă ; ori creşterea raportului NADH/NAD în ficat determină creşterea raportului β-hidroxi-butirat/acetoacetat. În plus, scăderea concentraţiei glicogenului şi inhibiţia ciclului tricarboxilic în ficat favorizează, de asemenea, cetogeneza [37].

Teoretic, creşterea lipogenezei ar putea fi considerată ca un mijloc de a contrabalansa excesul de H-ioni. Activitatea ciclului Krebs fiind redusă, în parte din cauza încetinirii reacţiilor ciclului ce necesită NAD, mitocondriile vor utiliza echiva-

Scanned with OKEN Scanner

lenții H-ionilor provenind din alcool, mai mult decît cei rezultați din oxidarea acizilor grași în ciclul acidului citric. Astfel, acizii grași, care normal reprezintă principala sursă de energie pentru ficat, sînt „dislocați" de alcool. Rezultă o acumulare în ficat, fie de grăsimi alimentare, fie de acizi grași endogeni, în absența aportului exogen [57]. Pe de altă parte, s-a demonstrat că alcoolul modifică compoziția în acizi grași a membranei hepatocitare, scăzînd acizii grași polinesaturați, alterînd astfel integritatea structurală și proprietățile biochimice ale membranei [13].

c. Alte consecințe metabolice.

1. Asupra metabolismului proteinelor, alcoolul inhibă dezaminarea oxidativă și sinteza hepatică a albuminei ; aceasta datorită dezorganizării, atașării ribozomilor în ergastoplasmă [2]. Inhibarea oxidării etanolului și redresarea stării redox cu 4-metilpirazol, un inhibitor al ADH, previne alterarea ribozomală observată in vitro [40]. În administrarea acută la animal (șoarece) s-a dovedit că alcoolul afectează, mai ales, secreția proteinelor hepatice decît sinteza lor [4, 55].

Alcoolul diminuă ureogeneza, proces esențialmente hepatic, ori se știe implicația acesteia în detoxicarea de amoniac, al cărui rol în determinismul unor manifestări din cursul cirozei hepatice este cunoscut.

Creșterea proteolizei este responsabilă, cel puțin în parte, de creșterea în ficat și ser a aminoacizilor, îndeosebi a celor care nu sînt oxidați în ficat : aminoacizii cu lanțuri ramificate și acidul alfa-amino-N-butiric produs de catabolizarea metioninei, serinei și treoninei. Creșterea proteolizei este atestată și de creșterea excreției urinare de azot [3].

Etanolul, sau metabolitul său acetaldehida, alterează metabolismul glicoproteinelor independent de efectele sale asupra sintezei proteice generale. Aceasta sugerează că defectul de secreție a glicoproteinelor poate fi manifestarea majoră a alterării metabolismului proteic [52].

Este de semnalat intervenția etanolului în metabolismul porfirinelor, cu implicații clinice evidente. Astfel, alcoolul

Scanned with OKEN Scanner

scade raportul ARN/ADN, și crește excreția urinară a coproporfirinelor. S-a demonstrat că alcoolul crește activitatea hepatică a acid-D-amino-levulinic-sintetaza, enzimă limitantă a biosintezei porfirinelor. Cum grupul prostetic al citocromului P-450, constituent esențial al sistemului de oxidare microsomală, este o porfirină, stimularea prin etanol a acid-D-amino-levulinic-sintetazei poate accelera metabolismul acestuia [31].

2. Etanolul influențează metabolismul bilirubinei și sărurile biliare, producînd o scădere semnificativă a ratei de excreție a bilirubinei în bilă și o inhibiție a excreției biliare a sărurilor biliare [5], prin inhibiția ATP-azei Na^+K^+ canaliculare hepatice [21].

3. Alcoolul interferează metabolismul hepatic al medicamentelor prin calea de metabolizare comună : sistemul MEOS [36]. În intoxicația acută s-a constatat o inhibiție a metabolismului medicamentelor de tipul fenobarbitalului, meprobamat și tolbutamid, cu prelungirea efectului lor. În schimb, la etilici cronici există o toleranță medicamentoasă crescută, datorită inducției microsomale [27].

Trebuie avut în vedere faptul că etanolul modifică fiziologia celulară prin încorporarea directă în membrana celulară lipidică și prin alterarea metabolismului subcelular. Intercalarea etanolului în membrana lipidică crește fluiditatea membranei. Răspunsul adaptativ al membranei la etanol se face prin intervenția transportului de calciu și activitatea Na^+K^+-ATP-azei, așa cum au demonstrat Ricci și col. [38].

Pe de altă parte, metabolismul etanolului produce și o creștere a raportului NADPH/NADP, care va antrena o serie de modificări [1].

a) Inhibarea căii pentozelor de degradare oxidativă a glucozei, a cărei funcționare depinde de existența NADP. Rezultă o scădere a sintezei de pentoze (riboză), cu reducerea consecutivă a sintezei de acizi nucleici și nucleotide.

b) Creșterea amplorii proceselor de biosinteză reductivă : colesterol, acizi grași, corpi cetonici, fosfolipide, elementul comun de plecare al acestor sinteze fiind acetil-CoA.

Scanned with OKEN Scanner

c) Accentuarea metabolizării alcoolului prin sistemul MEOS și catalazic. NADPH va stimula continuu NADPH citocrom-C-reductaza, creînd astfel un flux continuu de electroni și protoni spre citocromul P-450.

3.2.2. EFECTELE METABOLIȚILOR ALCOOLULUI

Compușii intermediari ai oxidării alcoolului, acetaldehida și acetatul, în lipsa degradării lor, pot produce efecte indezirabile.

Așa cum afirmă Nordman [31], toxicitatea biochimică a alcoolului asupra ficatului nu se datorează etanolului însuși, ci consecințelor metabolismului său. Există o corelație între rata de metabolizare a alcoolului și severitatea leziunilor hepatice [56].

Acetaldehida este implicată în inhibiția metabolismului energetic prin blocarea fosforilării oxidative. Din aceasta rezultă tulburarea metabolismului lipidic, cu prezența cetonemiei și cetonuriei, care poate agrava acidoza rezultată din hiperlactacidemie, uneori putînd fi responsabilă de acido-cetoza alcoolică gravă [18].

De asemenea, sub acțiunea acetaldehidei se eliberează catecolamine ce interferează sinteza proteinelor miocardice [51]. Acetaldehida deprimă sinteza hepatică de albumină și uree [33]. Majoritatea acestor perturbări sînt rezultatul creșterii concentrației de peroxizi lipidici la nivelul ficatului [49], precum și a alterării raportului dintre grupările tiolice și disulfurice (SH/S-S) ce are drept urmare o alterare a structurilor proteice [48, 53].

Acetatul intervine în metabolismul lipidic, blocînd eliberarea de acizi grași liberi din țesutul adipos ; or, aceștia reprezintă o sursă energetică esențială pentru țesuturile periferice. În plus, acetatul poate servi ca substrat pentru producerea NADH

Scanned with OKEN Scanner

mitocondrial, via acetil CoA și ciclul acizilor tricarboxilici, rezultînd derivați grași acil-CoA (FACA : fatty acil-CoA), care constituie pool-ul citosolic al sintezei trigliceridelor [30].

3.2.3. EFECTUL ETANOLULUI ASUPRA AMINELOR BIOLOGICE

În ultimii 20 de ani, numeroase cercetări au fost consacrate studiului etanolului asupra aminelor biologice : adrenalina, serotonina, acetilcolina, acidul gama-amino-butiric, al căror rol de transmițători neuro-umorali este bine cunoscut. S-a putut astfel aprecia mai bine modificările produse de alcool asupra stocajului, punerii în libertate, excreției și metabolismului acestor substanțe [12].

a) **Alcoolul și catecolaminele**

La om, în stare fiziologică, se observă în urma ingestiei de alcool o creștere a excreției urinare de adrenalină și noradrenalină. Acest efect se constată și la alcoolicii cronici.

Referitor la mecanismul prin care etanolul produce o creștere a catecolaminelor, se discută intervenția mai multor factori :

— etanolul inhibă pasajul activ al noradrenalinei în interiorul neuronilor și fixarea sa pe granulele de rezervă ;

— inhibiția prin etanol a recuplării de către neuroni a noradrenalinei la nivelul fantelor sinaptice sub efectul stimulărilor nervoase ;

— secreția crescută de noradrenalină de către medulara suprarenală.

Aceste efecte s-ar datora de fapt acetaldehidei. Administrarea simultană de etanol și disulfiram (inhibitor al aldehiddehidrogenazei), avînd ca efect o creștere a acetaldehidei, duce la o creștere suplimentară a catecolaminelor în sînge și urină față de cea produsă de alcoolul singur.

Scanned with OKEN Scanner

Acetaldehida produce efecte simpaticomimetice care se datoresc, probabil, punerii în libertate a noradrenalinei [52]. Concentrația dihidroxifenilalaninei (DOPA), substanță intermediară a sintezei noradrenalinei, este crescută de etanol.

Alcoolul influențează și degradarea catecolaminelor, în sensul inhibiției căii oxidative, din care rezultă acidul vanilmandelic, și predominanța căii reductoare, cu formarea de metoxi-3-hidroxi-4-fenilglicol. Aceasta s-ar datora modificării raportului NADH/NAD sau acetaldehidei rezultate din metabolismul etanolului.

Perturbările metabolismului catecolaminelor de către etanol pot explica, în parte, modificările de comportament ca urmare a consumului de alcool (excitația, efectul depresiv, puseele congestive). De asemenea, obișnuința/dependența la alcool s-ar explica prin favorizarea formării, de către acetaldehidă, a tetrahidropapaverolinei (derivat al dopaminei), alcaloid similimorfinic [9].

b) **Serotonina**

La om, în stare normală, ingestia de alcool crește serotoninemia, aceasta fiind datorită mai ales bogăției plachetelor în această amină biogenă.

Ca și în cazul catecolaminelor, alcoolul deviază catabolismul serotoninei spre calea reductoare.

Tulburările metabolice ale serotoninei ar fi implicate în manifestările neuropsihice provocate de alcool ; singură, acțiunea hipnogenă a fost dovedită [12].

c) **Acetilcolina și acidul gama-aminobutiric (GABA)**

Datele experimentale pledează pentru o diminuare a acetilcolinei sub acțiunea alcoolului, precum și o scădere progresivă a activității colinesterazei în creier, efect atribuit acetaldehidei [32].

GABA, provenit din acidul glutamic sub acțiunea unei decarboxilaze specifice, considerat ca un inhibitor al transmisiei

Scanned with OKEN Scanner

sinaptice și al activității neuronale electrice, este diferit influențat de etanol. Datele experimentale contradictorii, necesită noi cercetări pentru elucidare.

3.3. ADAPTAREA METABOLISMULUI LA CONSUMUL CRONIC DE ALCOOL

Consumul cronic de etanol duce la o toleranță crescută, acest fenomen fiind atribuit unei adaptări a sistemului nervos central, cum s-a arătat anterior. Se adaugă o adaptare a metabolismului, sub forma unei capacități crescute de a epura sîngele de alcoolul ce-l conține.

Salaspuro și col. [44] constată că, consumul cronic de alcool duce la o atenuare a modificărilor redox produse de etanol. Acest efect se însoțește de scăderea inhibiției oxidării acizilor grași și poate explica încetinirea acumulării de grăsimi în ficat, în cazul consumului cronic de etanol. Se pune pe seama diminuării activității ADH scăderea ratei redox [32]. De fapt, explicația este mult mai complexă.

1. Este vorba, în primul rînd, de o accelerare a metabolismului etanolului în cele două sisteme majore de oxidare :

a) **Dependent de ADH**

Alcooldehidrogenaza nu este factorul limitant în procesul de oxidare, viteza metabolismului depinzînd de cofactor (NAD) și, îndeosebi, de viteza reoxidării complete a NADH.

Este cunoscut efectul fructozei care accelerează metabolismul alcoolului prin accelerarea reoxidării NADH.

Mecanismele susceptibile de a contribui la accelerarea metabolismului alcoolului dependent de ADH cuprind încă : creșterea activității ATP-azei și modificările mitocondriei [25, 41].

b) **Independent de ADH**

Reoxidarea NADH ar putea fi crescută prin creșterea activității MEOS, ducînd la o creștere a utilizării NADPH. NADH-ul

Scanned with OKEN Scanner

poate servi ca donator parțial de electroni pentru sistemul de detoxificare a medicamentelor de către microsomi.

Intervenția sistemului MEOS este indirect dovedită in vivo, prin faptul că barbituricele, care cresc activitatea MEOS hepatic, accelerează de asemenea nivelul clearance-ului sangvin al alcoolului.

Consumul de alcool crește activitatea NADPH-oxidazei hepatice, care poate participa la formarea H_2O_2. Se poate admite că acest mecanism contribuie la metabolizarea alcoolului in vivo (și la creșterea sa după ingestia cronică de alcool), furnizînd H_2O_2 necesară oxidării peroxidative a alcoolului. Totuși, cantitatea de H_2O_2 formată de ficat este scăzută și, chiar dacă mai crește, ca urmare a unei ingestii cronice de alcool, ea nu poate fi la originea accelerării clearance-ului alcoolului.

2. Are loc, pe plan secund, o stimulare a enzimelor microsomale responsabile de metabolismul medicamentos [46].

Proliferarea reticulului endoplasmatic neted al ficatului, indusă de alcool, are drept consecință funcțională o creștere a activității diverselor enzime microsomiale, legate de detoxificarea medicamentelor.

Alcoolul crește de asemenea concentrația citocromului P-450 și a NADPH-P-450-reductazei în REP, precum și conținutul în fosfolipide al ficatului, inclusiv cel al membranelor netede ale microsomului. Or, se știe că microsomul P-450, care este o reductază, și fosfolipidele joacă un rol cheie în hidroxilarea diferitelor medicamente la nivelul microsomului [27, 36].

Enzima monooxigenază este implicată în biotransformarea medicamentelor și carcinagenilor din mediu. Hoensch și col. [16] arată că activitatea monooxigenazei și reductazei este semnificativ crescută în ficatul a 21 pacienți cu hepatopatie alcoolică (steatoză, hepatită alcoolică și ciroză), față de sănătoși sau pacienți cu hepatită cronică activă.

Hiperactivitatea enzimelor microsomale se însoțește de o utilizare crescută a O_2. Cum fenomenele oxidative de la nivel microsomial nu sînt urmate de fosforilarea oxidativă, căldura se produce fără conservarea energiei chimice (risipă de energie).

Scanned with OKEN Scanner

Alcoolul exercită o acțiune dinamică specifică mai mare la alcoolici decît la persoanele normale. Așa se explică, cel puțin în parte, pierderea în greutate a subiecților cărora li s-a administrat un regim izo-caloric pe bază de alcool, comparativ cu cei cărora li se adaugă și alte calorii la regimul alimentar [39]. Contribuie, desigur, și alte mecanisme prin care alcoolul poate afecta utilizarea eficace a caloriilor ingerate :

— interferarea în digestie și absorbție ;

— stimularea altor căi metabolice, care nu sînt cuplate la formarea de legături bogate în energie, cùm sînt primele etape ale degradării acizilor aminați și cea care se numește ciclurile metabolice „inutile“ („futile metabolic cycles“) ;

— acetaldehida, rezultă din oxidarea alcoolului, produce decuplarea fosforilării oxidative în mitocondrii.

Oricare ar fi mecanismul, caloriile de origine alcoolică nu contează pe plan ponderal, chiar dacă consumul de alcool este crescut, îndeosebi la alcoolici. Această pierdere energetică reprezintă un efect indezirabil în alcoolismul cronic.

Cunoașterea metabolismului etanolului, a căilor sale de degradare, ca și a formațiilor structurale și sistemelor enzimatice implicate în aceasta, oferă cheia consecințelor metabolice și lezionale, urmare a consumului abuziv de alcool (tabelul 2).

Tabelul 2

Tabel recapitulativ privind metabolismul alcoolului (după Lieber — [23]).

Caracteristicile metabolismului alcoolului	Consecințele metabolice ale oxidării alcoolului
1. Aport caloric important, uneori superior altor nutrimente	1. Hiperlactacidemie și hiperuricemie
2. Absența practic completă a eliminării renale sau pulmonare	2. Hiperproducție de lipide și lipoproteine
3. Lipsa stocajului în organism	3. Scăderea oxidării lipidelor și steatoză
4. Oxidarea predominant hepatică	4. Scăderea neoglicogenezei și hipoglicemie
5. Absența sistemelor de contrareglare a excesului de oxidare	5. Inhibiția metabolismului medicamentelor
	6. Încetinirea turnover-ului acizilor grași liberi

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. Badawy, A. A. B. *Biochemical mechanism of the alcohol induced liver injury.* Brit. J. Alcohol and alcoholism, 1980, 15, 1, 28, 40.
2. Baraona, E., Shaw, S., Lieber, C. S. *Liver amino-acid and protein after chronic alcohol consumption.* Gastroenterology, 1979, 77, 5, A. 3.
3. Baraona, E., Leo, M. A., Borowsky, S. A. et al. *Alcoholic hepatomegaly : acumulation of protein in the liver.* Science, 1975, 190, 194—195.
4. Baraona, E., Pikkarainen, P., Salaspuro, M., Fiukehman, F., Lieber, C. S. *Acute effects of ethanol on hepatic protein syntesis and secretion in the rat.* Gastroenterology, 1980, 79, 104—111.
5. Bellobuno, A., Bellati, G., Tampini, S., Ideo, G. *Effect of ethanol administration on bilirubin metabolism and on bile dependent and independent fraction of bile flaw.* XI. Intern. Congress of Gastroent., Hamburg, 1980, 279.
6. Clark, P. M. S., Kricka, L. J. *Biochemical tests for alcohol abuse.* Brit. J. Alcohol and alcoholism, 1981, 16, 1, 11—26.
7. Clemente, F. *Ethanol metabolism by rat pancreas. Presence and level modifications of ethanol oxidizines systems.* Gastroenterol. clin. biolog., 1977, 1, 1, 39—48.
8. Crismer, R. *Les incidences digestives de l'alcoolisme chronique.* Ann. Gastroent. Hepat., 1977, 13, 2, 83—100.
9. Davis, V. E., Walsh, M. J. *Alcohol, amines and alkoloids : a posible biochemical basis for alcoholic addiction.* Science, 1970, 167, 1005.
10. Dzambas, D., Djakovic-Svajcer, K., Svircevik, A., Ziranovic, M., Banik, B., Vukovic, V. *Determination of the alcoholic dehydrogenase activity and protein in liver tissue of alcoholies.* XI. Intern. Congress of Gastroent., Hamburg, 1980, 166.
11. Gajdos, A. *Le metabolisme de l'ethanol.* Ann. Biol. Clin., 1974, 32, 5, 405—411.
12. Gajdos, A. *Le metabolisme de l'ethanol. Effet de l'ethanol sur les amines biologiques.* Ann. Biolog. Clin., 1974, 32, 6, 479—485.
13. Gordon, E. R., Shaw, S., Lieber, C. S. *Decreased polyunsaturated fatty acids in hepatic phospholipids after chronic alcohol feeding ; a concequence of lipid peroxidation.* Gastroenterology, 1980, 79, 5, 1022.
14. Grunst, J., Scholz, R. *Biochemische Aspekte der Alkoholbedingten Leberschäden in Kühn-Wernze : Klinische Hepathologie.* V. Thieme, 1979.
15. Hernandez-Munoz R., Santamaria, A., Garcia-Sainz, J. A. et. al. *On the mechanism of ethanol — induced fatty liver and its reversibility by adenosine.* Arch. Biochem. Biophys., 1978, 190, 155—162.
16. Hoensch, H., Hartmann, F., Schomerus, H., Bieck, P., Dölle, W. *Monooxygenase enzyme activity in alcoholies With varying degrees of liver damage.* GUT, 1979, 20, 666—672.

Scanned with OKEN Scanner

17. Horne, D. W., Briggs, W. T., Wagner, C. *Studies on the transport mechanism of 5 — methyl-tetrahydrofolic acid in freshly isolated hepatocytes : effect of ethanol.* Arch. Biochem. Biophys., 1979, 196, 557—565.
18. Jenkins, D. W., Eckel, R. W., Craig, J. W. *Alcoholic keto-ocidosis.* JAMA, 1971, 217, 177.
19. Jenkins, W. J., Peters, T. J. *Mitochondrial enzyme activities in liver biopsies from patients with alcoholic liver disease.* GUT, 1978, 19, 241—244.
20. Jenkins, W. J., Peters, T. J. *Selectively reduced hepatic acetaldehyde-dehydrogenaze in alcoholies.* Lancet, 1980, 1, 8169, 628—629.
21. Jodöl, L., Olsson, R., Schersten, T. *Effect of longterm administration of different alcoholic beverages to rats on liver metabolism and bile conjugation.* Digestion, 1974, 11, 183—193.
22. Lieber, C. S. *Liver disease of the alcoholic : pathogenesis and metabolic complications.* Ala. J. Med. Sc., 1975, 12, 4, 355—360.
23. Lieber, C. S. *Lesions et adaptation du foie consecutive a absorbtion d'alcool.* Das. Mediz. Prisma, 1976, 1.
24. Lieber, C. S. *Alcohol, protein metabolism and liver injury.* Gastroenterology, 1980, 79, 2, 373—390.
25. Lumeng, L., Li, T. K. *Vitamin B_6 metabolism in chronic alcohol abuse. Pyridoxal phosphate syntesis and degradation in human erythrocyles.* J. Clin. Invest. 1974, 53, 693.
26. Mezey, E., Potter, J. J. *Effects of thyroidectomii and triiothyronine administration on rat liver alcohol dehidrogenase.* Gastroenterology, 1981, 80, 3, 566—574.
27. Misro, P. S., Lafévre, A., Iohil, H., Rubin, E., Lieber, C. S. *Increase of ethanol, meprobamate and phenobarbital metabolism after chronic ethanol administration in man and in rats.* Ann. J. Med., 1971, 51, 246.
28. Mitchell, M. C., Mezey, E., Maddrey, W. C. *Effects of ethanol and variation in dietary protein on microsomal function.* Gastroenterology, 1980, 79, 5, 1039.
29. Moreno, F., Petrides, A. S., Heinen, E., Teschke, R. *Induction of hepatic microsomal ethanol oxidizing sistem (MEOS) activity follawing administration of propylthiomacil and thyroid hormones.* XI. Intern. Congress of Gastroent., Hamburg, 1980, 236.
30. Morgan, D. D., Mendenhall, C. L. *The role of acetate in the pathogenesis of the acute ethanol-induced fatty liver in rats.* Gastroenterology, 1977, 73, 5, 1235.
31. Norman, R., Norman, J. *Effect of the alcohol on hepatic metabolism.* Rev. Europ. Etud. Clin. Biolog., 1971, 16, 965.
32. Nuutinen, H., Lindros, K., Pikkareinen, P., Salaspuro, M. *Alcohol and acetaldehyde metabolizing enzymes : their decrease in chronic alcoholics and asociated metabolic consequences.* Gastroenterology, 1981, 80, 5, 1343.
33. Oratz, M., Rothschield, M. A., Schreiber, S. S. *Alcohol, aminoacids and albumin synthesis. Effects of ethanol, acetaldehyde and 4-methylpyrasole.* Gastroenterology, 1978, 74, 4, 672—676.
34. Owens, D. *Physical complications of alcohol excess-metabolism of alcohol.* In: *Alcoholism and druy dependence,* Plenum Press, New York — London, 1977.

Scanned with OKEN Scanner

35. Pikkarainen, P., Lindros, K., Sipponen, P., Pekkanen, L., Lammsivu, U., Salaspuro, M. *The role of prolonged uninterruped ethanol oxidation in alcoholic liver injury.* Gastroenterology, 1979, 70, 5, 1295.
36. Pirotte, J. *Alcohol et metabolisme hepatique des medicaments.* Acta Gastroenterolog. Belgica, 1977, 40, 7—8.
37. Ricci, R. L., Crawford, S. S., Minner, P. B. *The effect of ethanol on hepatitis sodium plus potasium activated adenosine triphosphotase activity in the rat.* Gastroenterology, 1981, 80, 6, 1445—1450.
38. Reding, P., Thys, O. *L'acidocetose alcoolique.* Acta Gastroenterolog., Belgica, 1980, 43, 11—12, 483—487.
39. Rogers, A. E., Fox, J. G., Gotlieb, L. S. *Interactions between ethanol and diet in male rhesur monkeys.* Gastroenterology, 1979, 76, 5, 1297.
40. Rothschild, M. A., Oratz, M., Schreiber, S. S. *Alcohol, amino-acids and albumin syntesis.* Gastroenterology, 1974, 67, 1200—1213.
41. Rubin, E., Beattle, D. S., Lieber, C. S. *Effect of ethanol on the biogenesis of mitochondrial membrans and associated mitochondrial function.* Lab. Invest., 1970, 23, 620.
42. Rubin, E., Lieber, C. S. *The effect of alcohol on the human liver.* In : *The liver and its disease,* G. Thieme, Stuttgart, 1974.
43. Sabesin, S. M. *Lipid and lipoprotein abnormalities in alcoholic hepatitis.* Gastroenterology, 1978, 74, 2, 283—285.
44. Salaspuro, M. P., Ross, W. A., Jayatilleke, E., Shaw, S., Lieber, S. C. *Attenation of the ethanol induced hepatic redox change after chronic alcohol consumption.* Gastroenterology, 1978, 75, 5, 986.
45. Sarles, A. *Alcool et tractus digestif. Pluralité des mechanismes d'action.* Biolog. Gastroent., 1976, 9, 2, 93—98.
46. Schmidt, R. *Induction enzymatique.* Arch. Fr. Mal. App. Dig., 1973, 62, 2, 166—169.
47. Seitz, H. K., Korsten, M. A., Lieber, C. S. *Increased activity of intestinal microsomal activity after chronic ethanol feeding.* Gastroenterology, 1978, 74, 5, 1092.
48. Shaw, S., Jayatilleke, E., Ross, W. A., Lieber, C. S. *Hepatic lipid peroxidation and glutathion depression after alcohol.* Gastroenterology, 1979, 77, 5.
49. Slater, T. F. *The role of lipid peroxidation in liver injury,* In : *Pathogenesis and mechanism of liver necrosis,* Keppler, D. Lancaster, 1975, 209—221.
50. Sinclair, J., Sinclair, P., Bement, W., Bonkowsky, A., Smith, E. L. *Induction by ethanol of cytochrome P-450 in cultured hepatocites.* Gastroenterology, 1980, 79, 5, 1054.
51. Sorell, M. F., Tuma D. J., Schoffer, E. C., Barak, A. J. *Role of acetaldehyde in the ethanol — induced impairement of glycoprotein metabolism in rat liver Slice.* Gastroenterology, 1977, 73, 1, 133—144.
52. Sorell, M. F., Tuma, D. J. *Selective impairement of glycoprotein metabolism by ethanol and acetaldehyde in rat liver slices.* Gastroenterology, 1978, 75, 200—205.

Scanned with OKEN Scanner

53. Thomas, M., Guedri, H., Bertaux, N., Schwartzman, V., Infante, R. *Metabolisme de l'ethanol chez 18 grand alcooliques a foie sain.* Biol. Gastroent. 1973, 6, 139—149.
54. Tk, Li, Borson, W. F., Dofeldecker, W. P. et al. *Isolation of u-alcohol-dehidrogenase a human liver : it is a determinant of alcoholism.* Proc. Nath. Acad. Sci. U.S.A., 1977, 74, 4378—4381.
55. Tuma, D. J., Sorell, M. F. *Effects of ethanol on the secretion of glycoproteins by rot liver slices.* Gastroenterology, 1981, 80, 2, 273—278.
56. Ugarte, G. *Passible relationship between the rate of ethanol metabolism and the severity of hepatic dumage in chronic alcoolics.* Am. J. Dig. Dis., 1977, 22, 5, 406—410.
57. Wilson, C., Morgan, D., Mendenhall, C. *Ethanol kinetics and fatty : liver : differences ob served after acute and chronic wine consumption.* Gastroenterology, 1977, 73, 5, 1255.
58. Wright, J. *Alcohol induced hypoglycemia.* Brit. J. Alcohol and alcoholism, 1979, 14, 4, 174—176.

Scanned with OKEN Scanner

4. MORFOGENEZA LEZĂRII HEPATICE ALCOOLICE

În partea inițială a acestui capitol vor fi prezentate dinamic leziunile hepatice fundamentale cauzate de alcool. Deși nu au caracter patognomonic, ele sînt destul de caracteristice pentru a permite, în mod obișnuit, formularea unui diagnostic corect. Afirmația este valabilă mai ales în cazurile în care coexistă mai multe leziuni. Capitolul se va încheia cu descrierea principalelor tablouri anatomo-patologice ale ficatului alcoolic, cu sublinierea că, în condițiile menținerii abuzului alcoolic, leziunile fundamentale hepatocitare pot persista, constituind, în acest fel, un important argument pentru etiologia toxică.

4.1. HISTOGENEZĂ

În acest domeniu concepțiile și controversele au abundat, mergînd de la negarea pînă la absolutizarea rolului alcoolului în producerea alterărilor structurale hepatocitare. Cercetările experimentale din ultimul deceniu, ca și progresele în explorarea morfologică (histochimia, microscopia electronică etc.), au contribuit la cunoașterea, în bună parte, a patomorfogenezei ficatului alcoolic [23, 50, 92]. În prezent, se admite că leziunile induse de alcool îmbracă aspecte diferite, în funcție de modul

Scanned with OKEN Scanner

de instalare, acut sau cronic, de cantitatea și durata consumului de alcool, dar și de o sensibilitate individuală particulară. În subsidiar, reacția lezională ar mai putea fi modulată de starea de denutriție a alcoolicului, precum și de tipul băuturii preferate responsabile de apariția unor alterări specifice.

4.1.1. STEATOZA

În mod normal, țesutul hepatic conține o cantitate redusă de lipide care sînt fin dispersate în citoplasma celulară. Raportate la 100 g ficat umed, acestea nu depășesc 5% din greutatea organului. Din punct de vedere al compoziției chimice, există următoarea repartiție : fosfolipide 3,5%, colesterol 0,28% și trigliceride 1,7% [2]. Deci, procentual, în ficatul normal lipidele de structură depășesc cu mult lipidele de depozit, respectiv trigliceridele. În condițiile modificărilor metabolice induse de alcool raportul se inversează, concentrația trigliceridelor

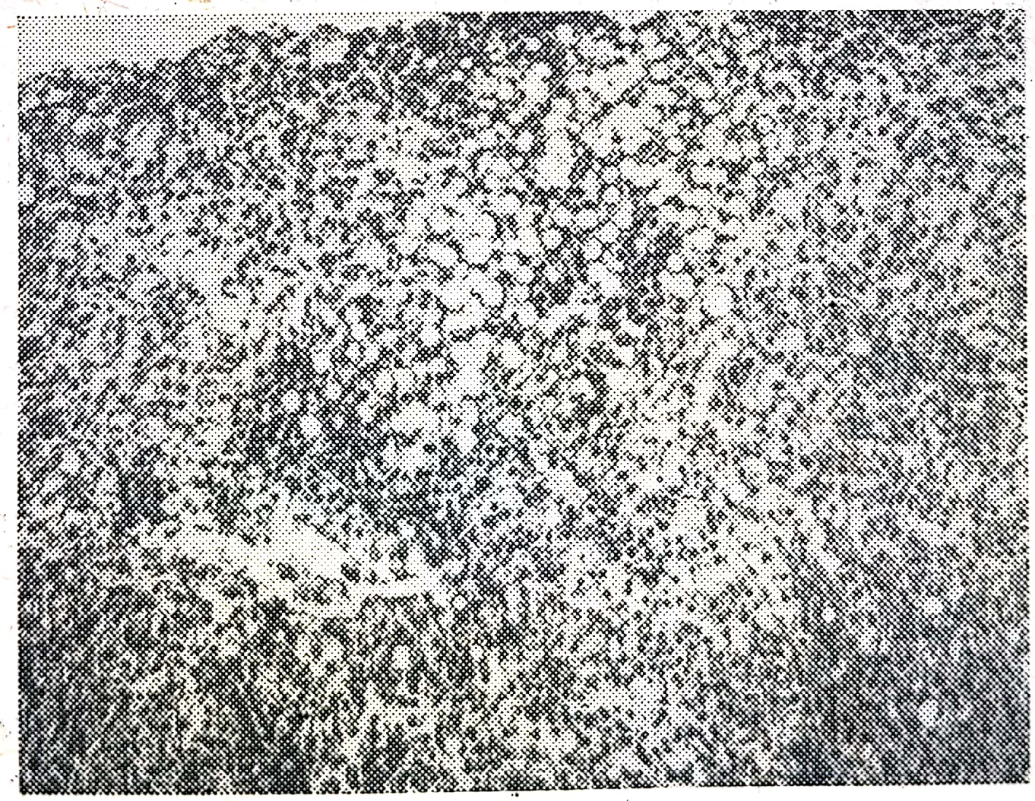
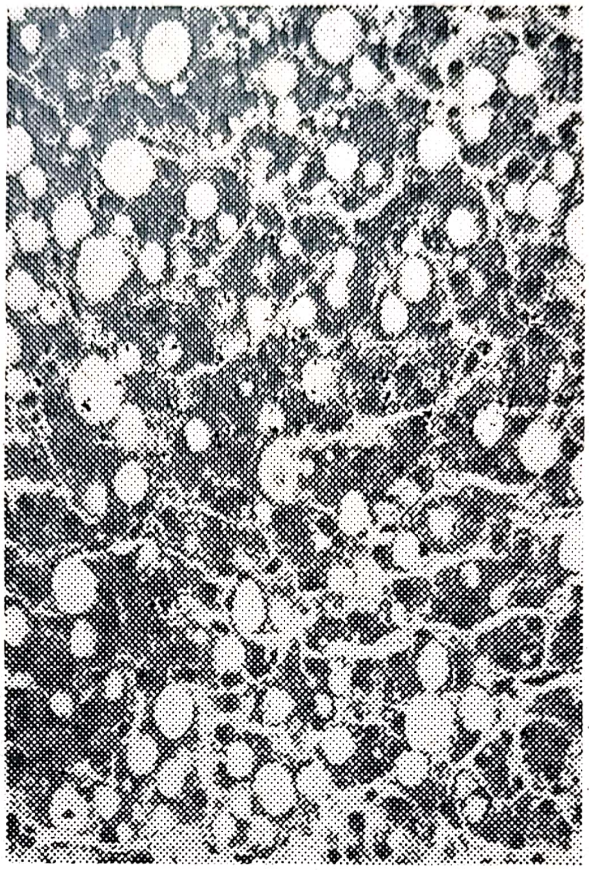
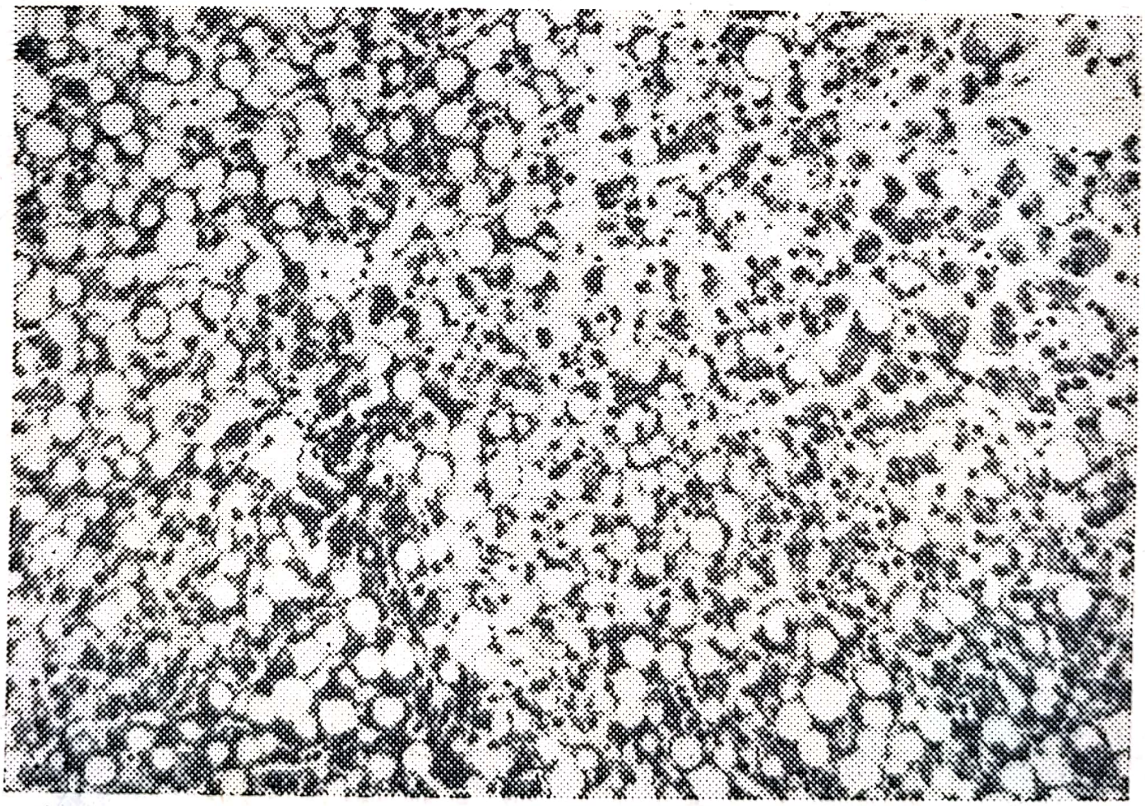


Fig. 10. Steatoză hepatică alcoolică discretă. HE×180. (După Albahary

Scanned with OKEN Scanner



și col.). b) Steatoză hepatică alcoolică moderată. HE×400. (După Colon).



c) Steatoză hepatică severă cu fibroză pericentrovenulară. HE×300. (După Morgan).

Scanned with OKEN Scanner

fiind cu mult mai mare decît aceea a fosfolipidelor și colesterolului. Fenomenul de încărcare grasă apare atunci cînd lipidele depășesc 5% din greutatea ficatului, devenind, în acest fel, vizibile la microscopia optică. După amploarea conținutului lipidic, există diverse grade de încărcare grasă, respectiv de steatoză hepatică : steatoză incipientă între 5 și 10%, steatoză moderată între 10 și 25% și steatoză severă între 25 și 50% [76, 113], (fig. 10).

Este unanim admis că steatoza constituie o reacție obișnuită a ficatului față de diverse noxe, fiind cea mai frecventă leziune întîlnită pe materialul biopsic hepatic. Dintre noxe, alcoolul deține ponderea cea mai mare. La alcoolicii cronici prezența steatozei poate fi semnalată în 80—90% din cazuri [144].

Deși are o semnificație prognostică mai favorabilă față de celelalte leziuni toxico-dependente, steatoza reprezintă, totuși, una din modificările cele mai precoce și caracteristice induse de alcool. În prima fază se acumulează picături de dimensiuni mici, în special la polul vascular celular, fără repercusiuni asupra organitelor și funcțiilor hepatocitului [76]. Ulterior, pe măsură ce cresc, acestea ocupă cea mai mare parte din celulă, împingînd la periferie citoplasma și nucleul. În final, un astfel de hepatocit îmbracă aspectul unei celule adipoase mezenchimale. Prin ruperea membranelor unor asemenea celule învecinate se pot forma chiste grăsoase ca urmare a confluării mai multor macrovezicule lipidice. Periferia acestor chiste este marcată de prezența mai multor hepatocite dispuse sub formă de coroană [2]. Este posibil ca defectul rezultat în urma distrucției celulare să fie remediat tocmai prin intervenția acestor hepatocite învecinate. Un asemenea fenomen are, însă, loc foarte rar. Mai frecvent, materialul celular necrozat este degradat de celulele stelate care vor forma noduli cu aspect epiteloid, marcîndu-se, astfel, locul necrozelor hepatocitare. Denumirea de lipogranuloame relevă tocmai prezența în cantitate mare a lipidelor înmagazinate la nivelul nodulilor amintiți [30].

În final, rezultă mici cicatrici fibroase care, după cum se va vedea, le vom găsi localizate cu predilecție pericentrovenu-

Scanned with OKEN Scanner

lar și, mai puțin, în celelalte zone ale lobulului. Se consideră că în steatoza pură nu există elemente inflamatorii asociate. Prezența acestora, după unii autori, ar indica o steatoză avansată, respectiv debutul hepatitei alcoolice în care reacția mezenchimală este obligatorie [65, 76, 113].

Este de subliniat faptul că, în condiții de abstinență, steatoza este reversibilă. Dispariția ei începe prin fragmentarea picăturilor lipidice în mici vezicule. Simultan, în sînge, se constată o creștere a trigliceridelor și prelipoproteinelor, martore a unei alterări active [38, 90].

Indiscutabil că, în ultimii ani, s-au înregistrat progrese deosebite în cunoașterea acțiunii toxice a alcoolului asupra parenchimului hepatic. Cu toate acestea, și în prezent, mecanismul intim al încărcării grase nu este în suficientă măsură stăpînit. Se admite că aportul cronic de alcool generează modificări metabolice hepatice cu repercusiuni asupra funcționalității și structurii celulare. Altfel spus, steatoza alcoolcondiționată ar fi expresia unor tulburări complexe la nivelul metabolismului hepatocelular, afirmație cu care toți cercetătorii sînt de acord. Controversele apar în momentul cînd este abordată modalitatea prin care alcoolul devine steatogen. Este alcoolul un toxic direct hepatocitar ? Sau, dimpotrivă, acțiunea sa nocivă s-ar realiza prin intermediul unor carențe nutritive de care ar fi responsabil ? Nu există un răspuns categoric la aceste întrebări, disputa între teoria nutrițională și cea a toxicității directe a alcoolului nefiind încheiată. Cu toate acestea, în ultima vreme, teoria toxicității directe a devenit precumpănitoare, ceilalți factori patogeni, inclusiv cei nutriționali, avînd rol secundar.

Se admite că lipidele care se acumulează în ficat provin din trei mari surse (fig. 11) :

a) alimentară : lipidele sînt antrenate în circulație sub formă de chilomicroni ;

b) țesutul adipos : lipidele ajung la ficat sub formă de acizi grași ;

c) sinteză intrahepatică.

Scanned with OKEN Scanner

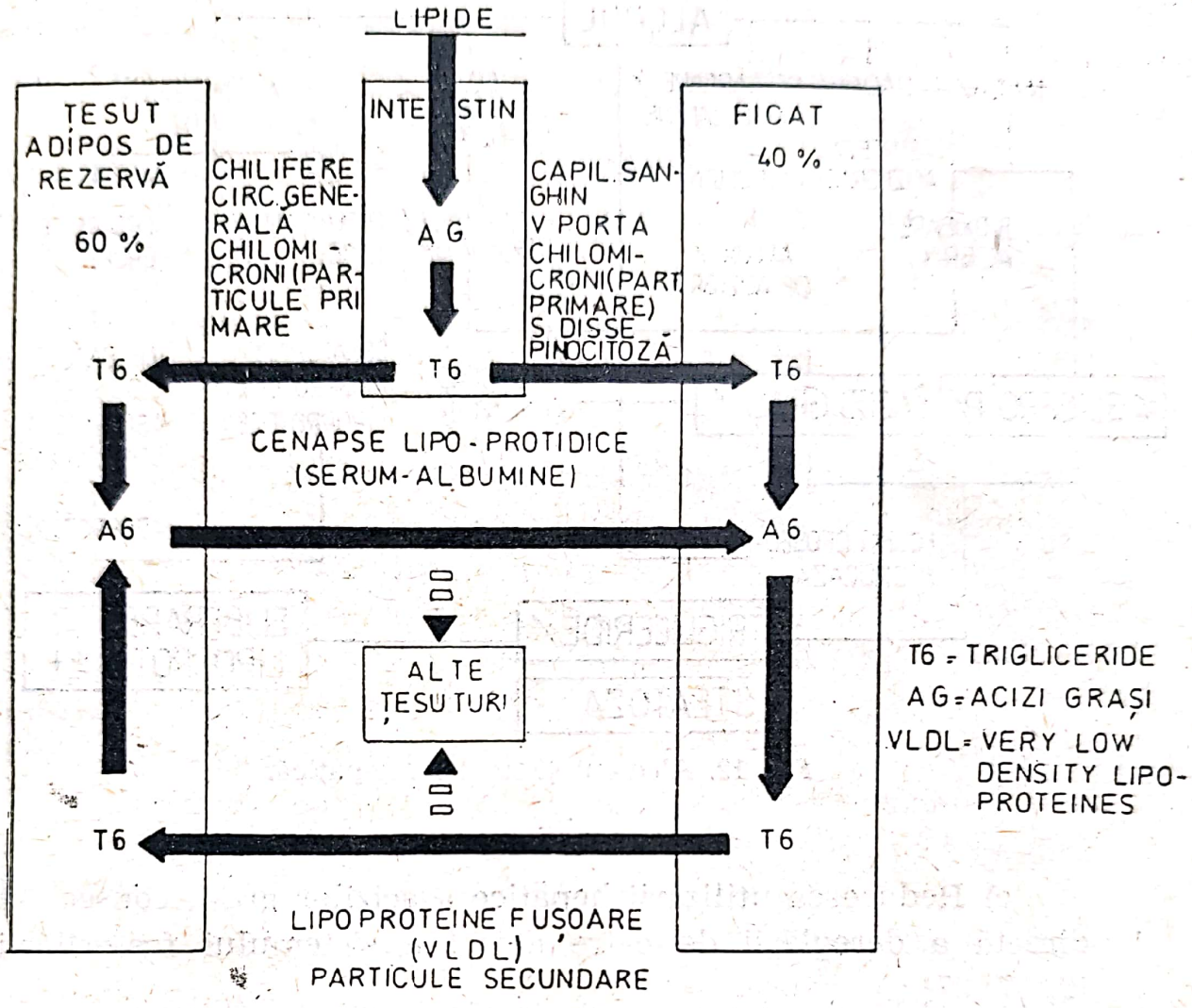


Fig. 11. Schema metabolismului lipidelor alimentare. (După J. Polonowski și R. Infante, citați [2]).

Steatoza hepatică alcoolică este, în ultimă instanță, consecința dereglărilor induse de metabolismul exagerat al toxicului [150, 155]. În acest sens, se acceptă ca răspunzătoare pentru acumularea grasă următoarele mecanisme fiziopatologice (figura 12):

a) Creșterea marcată a mobilizării grăsimilor de depozit prin stimulare simpato-adrenergică catecolaminică [18, 73, 94].

b) Diminuarea sintezei intrahepatice de betalipoproteine, urmată de o scădere a eliberării trigliceridelor din ficat sub formă de VLDL prin perturbare funcțională mitocondrială și ribozomală, cu alterarea sintezei de proteine și fosfolipide ce intră în compoziția lor [18, 34, 112].

Scanned with OKEN Scanner

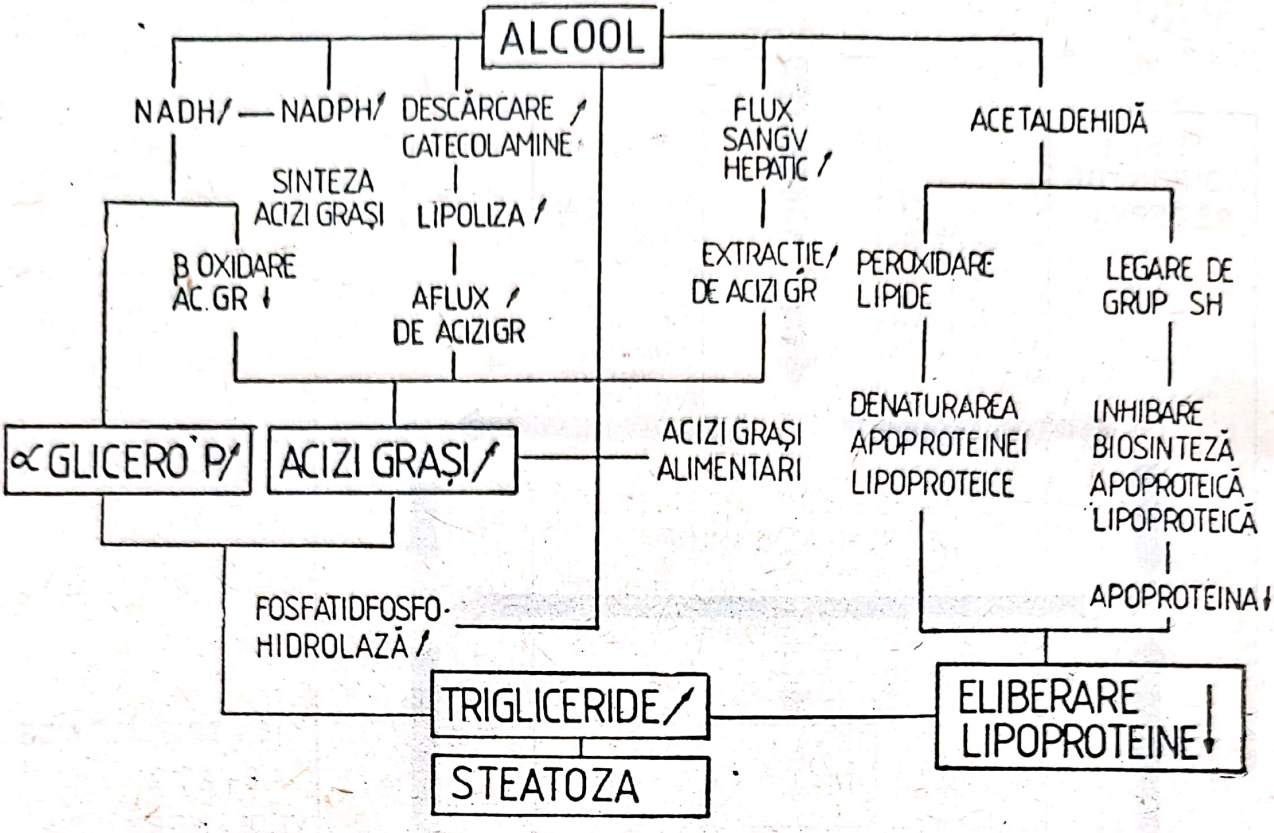


Fig. 12. Alcoolul și steatoza hepatică.

c) Reducerea utilizării hepatice a acizilor grași, consecință directă a dereglării de către alcool a sistemului fosforilării [2, 17, 37] :

— alcoolul este degradat de către hepatocit preferențial față de acizii grași ;

— reducerea coenzimei A libere împiedică catabolismul oxidativ al acizilor grași ;

— aportul excesiv și continuu de alcool duce la acumulare excesivă de NADH, care generează o inhibiție relativă a ciclului Krebs cu scăderea oxidației mitocondriale a acizilor grași ;

— alcoolul scade sinteza de fosfolipide și proteine colinice cu carență secundară de grupări metil necesare funcționării unor sisteme enzimatice mitocondriale [2].

d) Creșterea sintezei hepatice a trigliceridelor pe seama acizilor grași în exces [20, 124, 143]. Sinteza mai poate avea loc și pe alte căi :

Scanned with OKEN Scanner

— supraproducție de alfa-glicerofosfat în prezența excesului de NADH [2, 34, 90, 91] și a activării fosforilazei alfa-fosfatidate [5] ;

— oxidarea redusă a acetil-coenzimei A care participă la sinteza acizilor grași [2, 73, 87, 91, 109, 130, 140] ;

— acumularea de acid citric prin deficit de ATP în ciclul Krebs, cu accelerarea liposintezei.

e) Anoxie celulară prin secreție crescută de adrenalină declanșată de alcool [34, 112] sau, din contră, creșterea fluxului sanguin hepatic [5].

În intoxicația acută alcoolică intervine pe prim plan hipermobilizarea grăsimilor de depozit [99], captate mai intens de ficat prin creșterea fluxului sanguin hepatic și încorporarea acizilor grași în trigliceride prin activitatea fosforilazei [5]. Se asociază o diminuare a sintezei intrahepatice de VLDL, precum și anoxia circulatorie adrenalinică. În schimb, în intoxicația cronică, cînd se consumă peste 30% din calorii sub formă de alcool, domină scăderea oxidării acizilor grași, predominant alimentari [5, 99], conjugată cu creșterea sintezei hepatice de trigliceride, posibil prin mărirea activității fosfohidrolazei [5].

Desigur că, procesul de acumulare a grăsimilor în ficat poate fi amplificat, în condițiile alcoolismului, și prin intervenția unor factori nutriționali. Dintre aceștia, consumul exagerat de lipide bogate în acizi grași saturați ar deține un loc aparte, contribuind la mărirea gradului de steatoză. Același lucru este valabil și atunci cînd toxicul este consumat suplimentar, alcoolicul alimentîndu-se normal. Se știe că fiecare gram de alcool aduce 7,1 cal, astfel că pentru acoperirea nevoilor de calorii va fi necesară mai puțină hrană [131]. În asemenea circumstanțe, o cantitate considerabilă a caloriilor alimentare se economisește, transformîndu-se în grăsimi. Acest efect devine și mai evident dacă se consumă cantități mari de băuturi care, pe lîngă conținutul în alcool, sînt și bogate în calorii. Este cazul consumatorilor de bere al căror ficat gras se produce nu numai printr-o

Scanned with OKEN Scanner

ardere scăzută a lipidelor, dar și prin sinteză lipidică crescută în glucide [143].

Malnutriția poate să se constituie ca și cauză directă a steatozei hepatice. Acest fapt este confirmat de existența a numeroase date obținute experimental pe animale. Se subliniază, în mod deosebit, rolul deficitului proteic și vitaminic, ca și al factorilor lipotropi. În schimb, la om, carența nutrițională ca o cauză directă a steatozei a fost demonstrată numai în două circumstanțe [86] :

— deficitul caloric proteic ce produce steatoză severă — Kwashiorkor ;

— deficitul nutrițional („Wastage") din by-pass-ul jejuno-colic pentru obezitate.

Alcoolul, consumat cronic, poate antrena fenomene de malnutriție ? Cercetătorii răspund afirmativ la această întrebare. Se admit două căi principale. Prima se referă la faptul că, de regulă, prin ingestia de băuturi spirtoase organismului i se oferă un aport de calorii goale („calories vides"), existînd în acest fel, premise pentru instalarea unui deficit proteic, vitaminic și mineral [129]. A doua cale este corelată cu acțiunea nocivă a alcoolului asupra tractului digestiv, dereglîndu-se astfel procesele normale de digestie și absorbție ale alimentelor. Desigur că, malnutriția alcoolo-dependentă este mai precoce și mai severă în condițiile unei alimentații deficitare cantitativ și/sau calitativ.

Observațiile clinice și experiențele pe voluntari, ca și cele pe animale întreprinse de Lieber [93] au evidențiat faptul că dietele echilibrate, ca și aportul crescut de proteine, factori lipotropi și vitamine, nu previn steatoza alcoolică. Pe de altă parte, corectarea malnutriției este fără efect asupra evoluției leziunilor hepatice atîta timp cît nu se renunță la toxic.

În concluzie, steatoza hepatică este o stare patologică generată, în primul rînd, de acțiunea toxică directă a alcoolului, nefiind exclusă nici intervenția unor factori adjuvanți condiționați sau nu de toxic.

Scanned with OKEN Scanner

4.1.2. INTUMESCENȚA CLARĂ (hidropsul celular)

S-a menționat că steatoza este o modificare precoce, ușor depistată prin microscopia optică. Majoritatea cercetătorilor sînt de acord că ea reprezintă o condiție benignă, neinfluențînd în mod semnificativ parenchimul hepatic. Chiar și în cazurile cînd încărcarea grasă este masivă, compresiunea exercitată de hepatocite asupra sinusoidelor cu repercusiuni în irigația lobulară nu joacă un rol citodestructiv deosebit. Este adevărat că în steatozele severe pot fi observate frecvent necroze unicelulare, dar acestea sînt considerate o consecință directă a acțiunii alcoolului. Această interpretare este susținută și de faptul că asemenea necroze pot fi reperate și în situația cînd încărcarea grasă este minimă [3].

În experiențele pe animale, cît și la om, s-au evidențiat în ficatul gras multiple leziuni infrastructurale, noțiunea de steatoză pură fiind pusă, în acest fel, sub semnul întrebării [1, 41, 90, 95, 116, 130]. Mai mult, există opinii după care, în alcoolism, alterarea organitelor celulare precede încărcarea grasă [2]. Apariția în proporție masivă a celei din urmă va constitui un impediment în evidențierea fotonică a modificărilor infrastructurale apreciate ca markeri ai unei suferințe celulare grave. Dar prin aceasta, însăși steatoza hepatică alcoolică ar indica, cel puțin în unele cazuri, mai mult decît o simplă perturbare a metabolismului lipidic [37].

Intumescența clară sau hidropsul celular este o alterare hepatocitară vizibilă fotonic care, prin microscopie electronică, s-a dovedit a fi expresia modificărilor profunde de la nivelul unor organite celulare. Hepatocitele sînt tumefiate, voluminoase, clare (absența aproape totală a bazofiliei), comprimînd sinusoidele al căror lumen dispare (fig. 13). Astfel de celule cu limite șterse și nuclei întunecați pot să evolueze spre restitutio ad integrum dar, de cele mai multe ori și mai ales în condiții de consum alcoolic, se degradează printr-un proces de citoliză degenerativă [2, 3, 72].

Scanned with OKEN Scanner

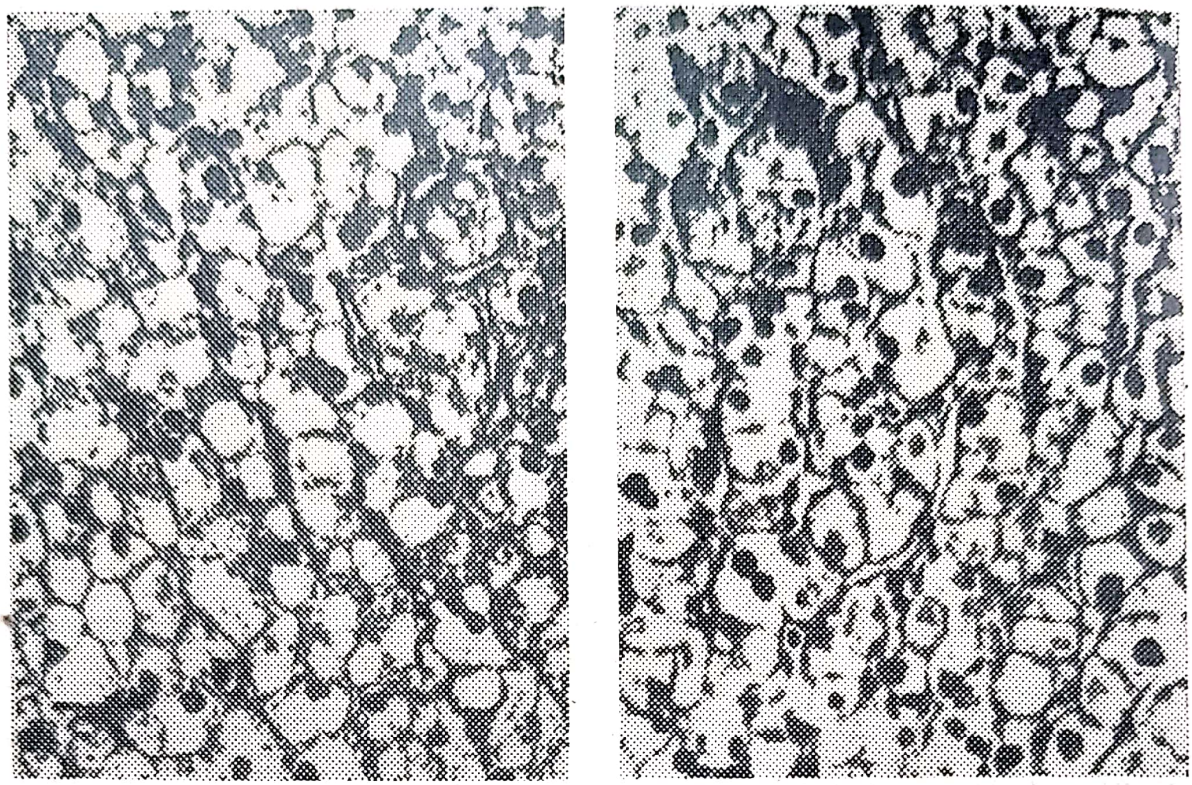
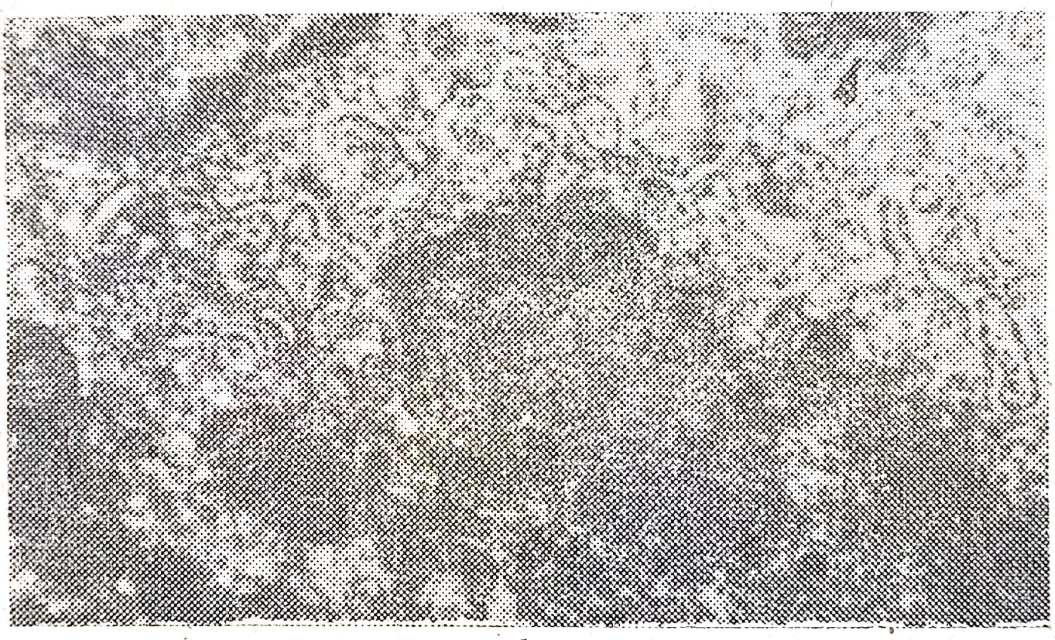


Fig. 13. a) Intumescență clară (hidrops celular) asociată cu steatoză severă. Hepatocitele sînt voluminoase, comprimînd sinusoidele. HE×468. (După Albot și col.). b) Intumescență clară moderată ; lumenele sinusoidelor au reapărut și steatoza a dispărut după 24 zile de abstinență. (După Albot și col.).

Frecvent, în citoplasma hepatocitelor cu intumescență clară se poate acumula o substanță acidofilă heterogenă dispusă sub formă de picături care, ulterior, se aglomerează sub formă de benzi sau cordoane neregulate (coarne de cerb), incomplet delimitate [3, 19, 27, 146]. Aceste structuri corespund corpilor descriși de Mallory, fiind etichetate, în prezent, fie cu denumirea de corpi Mallory, fie cu cea de hialin alcoolic. Izolat și purificat, hialinul alcoolic s-a dovedit a fi o glicoproteină cu următoarea compoziție chimică : 55% proteine, 4% fosfolipide, 15% glucozamină, 18% deoxihexoză și 6% alfa-aminoacizi [50, 66]. Electronomicroscopic se prezintă ca formațiuni fibrilare ramificate, fără membrană limitantă, dispuse paralel sau neregulat [3, 85]. Inițial, hialinul a fost asimilat cu organite degenerate tip mitocondrii sau reticul endoplasmatic [116]. În prezent, se consideră că originea lui trebuie legată de o proteină fibri-

Scanned with OKEN Scanner

a)



b)

Fig. 14. a) Necroză alcoolică acută ; corpi Mallory tipici. HE×1 500. (După Bertrand—Michel). b) Mase de hialin alcoolic (săgeţile) în contact strîns cu reticulul endoplasmatic rugos şi ribozomii. HE×19 200. (După Horvath şi col.).

lară neoformată care ar corespunde în mare parte precheratinei [33, 146], (fig. 14). Cu toate că după o abstinenţă de 36 zile corpii Mallori pot să dispară, celule cu degenerescenţă hialină marchează un stadiu lezional mai avansat [146]. Asemenea celule sînt mai vulnerabile, reacţiile secundare distrugerii lor fiind mult mai ample.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 15. Degenerescență celulară hidropică. În a și b cu hialin alcoolic în c și cu reacție leucocitară. HE a, b×1 500, c×960. (După Altman).

În cazul cînd necrozele sînt limitate (unicelulare), detritusurile sînt înlăturate printr-o reacție celulară discretă de tip macrofagic. Dacă procesul necrotic este mai extins, și mai ales în situația cînd hepatocitele distruse conțin corpi Mallory, se produce local un infiltrat inflamator bogat în polinucleare. Această reacție leucocitară este un fenomen secundar, o consecință a leziunilor hepatocitare precedente, nefiind specifică intoxicației alcoolice. Apare mai frecvent în formele acute ale hepatitei alcoolice și este semnalată mai ales la bolnavii din anumite zone geografice. Uneori, infiltratul este atît de bogat încît creează dificultăți de diferențiere față de o hepatită supurată [146]. De atragerea granulocitelor în focarul necrotic se fac responsabile detritusurile hepatocitare și — în primul rînd — hialinul alcoolic care prezintă proprietăți leucotoxice evidente. Incidența corpilor Mallory este semnificativ mai mare în hepatita acută față de aceea întîlnită în hepatita cronică și ciroza hepatică, amploarea deosebită a infiltratului inflamator din

Scanned with OKEN Scanner

prima fiind o confirmare a efectului exercitat de hialin (fig. 15), [88, 146].

În general, defectele create în urma necrozei celulelor degenerate hidropic nu sînt acoperite printr-un proces regenerativ hepatocitar. Deși necroza reprezintă un element stimulator fiziologic, hepatocitele învecinate nu sînt capabile de o asemenea participare [3]. Drept urmare, zonele respective se dezepitelizează, parenchimul hepatic fiind înlocuit printr-un țesut fibros bogat în fibre slab colorate. Inițial, în „ochiurile" acestei rețele conjunctive mai pot fi observate hepatocite izolate, degenerate hidropic și hialin. În mare, asemenea zone dau, însă, imagini destul de omogene la microscopia optică [146]. În intoxicația alcoolică zona centrolobulară este afectată precoce și intens, procesul patologic avînd tendința de a progresa spre periferia lobului. Extinderea, în acest tip de fibroză, are la bază distrugerile hepatocitare care cresc progresiv, mărindu-se treptat ariile dezepitelizate (fig. 16).

În literatură, acest tablou histologic este cunoscut sub denumirea de „necroză hialină sclerozantă". Prin aceasta se precizează, în primul rînd, ponderea necrozei în geneza fibrozei centro-lobulare. Spre deosebire de fibroza periferică dependentă, în mare parte, de fibroblaștii preformați, fibroza centrolobulară este întreținută de un număr redus de celule mezenchimale reprezentate de celulele din peretele sinusoidal, inclusiv lipocitele (Ito) și eventual de monocitele migrate în focar [3]. Includerea în denumire a noțiunii de hialin creează confuzii, fiind vorba nu de hialin ci de o imagine microscopică omogenă creată de zonele dezepitelizate și sclerozate [146]. Necroza hialină sclerozantă corespunde, în mod obișnuit, unui tablou clinicobiologic sever, existența ei semnalînd, de multe ori, o evoluție precipitată spre ciroză. Este posibil ca înainte de instalarea cirozei să apară un blocaj intralobular urmat, în unele cazuri, de hipertensiune portală și ascită. „Scleroza de înlocuire" duce la rarefierea arborelui circulator și la capilarizarea sinusoidelor, determinînd, în acest fel, o perturbare circulatorie intralobulară [3].

Scanned with OKEN Scanner

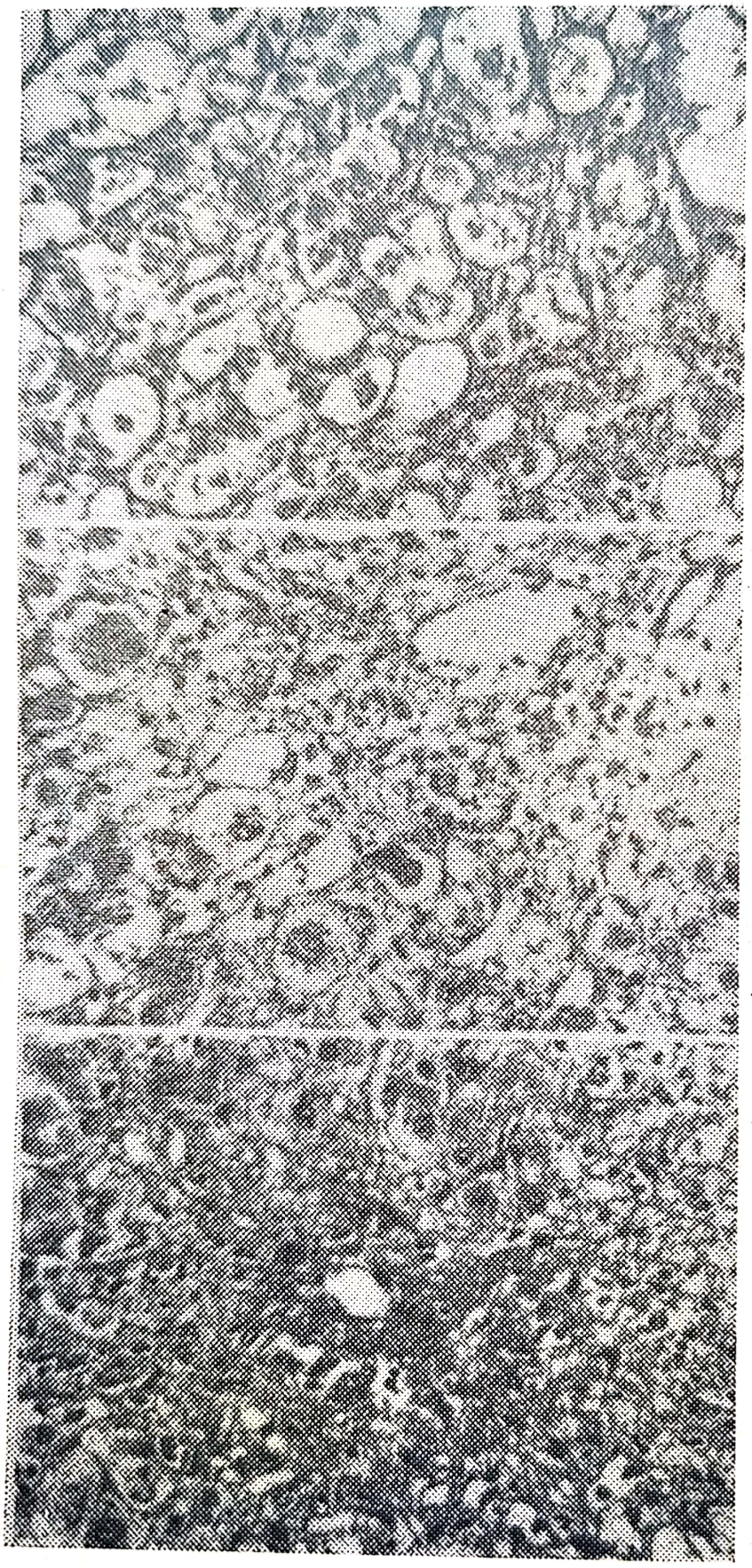


Fig. 16. Hidrops celular centrolobular cu scleroză centrolobulară :
a — Epitelii hidropice, adesea cu hialin ; proliferare fibroasă incipientă. (Ladewig, ×480).
b — Distrucție epitelială centrolobulară cu o ușoară infiltrație celulară și o rețea fibroasă laxă (Masson ×480);
c — Scleroză centrolobulară mai densă cu reducerea patului capilar (HE ×375). (După Altman).

Scanned with OKEN Scanner

În hepatopatia alcoolică gravă, cu necroze întinse, o parte din detritusurile celulare sînt drenate prin vasele limfatice periportale. Aci pot apărea infiltrate celulare masive care se pot extinde în parenchim [72]. Reacția celulară inflamatorie periportală poate fi observată și în formele mai ușoare de boală cu evoluție cronică trenantă. În aceste cazuri, structura infiltratului este dominată de limfoplasmocite, mai rar se pot asocia eozinofile [72]. De sechestrarea în ficat a limfoplasmocitelor, inclusiv a celor de tip T, ar fi responsabil, în primul rînd, hialinul alcoolic [43].

Toate aceste reacții secundare subliniază în mod pregnant, semnificația deosebit de severă a fenomenului de intumescență clară, în special cînd se asociază cu degenerescența hialină alcoolică. În privința substratului morfologic, dar mai ales a celui biochimic funcțional, există încă necunoscute. Ultrastructural, se evidențiază modificări la nivelul reticulului endoplasmatic, care din punct de vedere morfofuncțional se diferențiază în neted (agranular) și rugos (granular). Reticulul endoplasmatic neted, implicat în oxidarea alcoolului, devine veziculos și proliferează intens [2, 3, 37, 87, 90, 116, 147]. Simultan se produce o sporire marcată a enzimelor de detoxificare localizate pe acest substrat. Reacția acestui organit ar fi expresia unui proces adaptativ [116]. În schimb, reticulul endoplastic rugos se reduce pînă la dispariție. Fenomenul interesează atît ergastoplasma, cît și ribozomii atașați membranelor acesteia, fiind consecința directă a alcoolului care crește catabolismul acizilor ribonucleici [2]. Aceste modificări au caracter lezional [87]. Complexul Golgi, diferențiere a reticulului endoplasmatic neted, poate prolifera veziculos, amplificînd procesul de sinteză a lipoproteinelor [2, 26, 90], (fig. 17).

Substratul biochimic-funcțional al intumescenței clare, respectiv mecanismul intim prin care se realizează retenția hidrică și deci, mărirea de volum a hepatocitului, este insuficient elucidat. În ultimul timp s-au acumulat unele date după

Scanned with OKEN Scanner

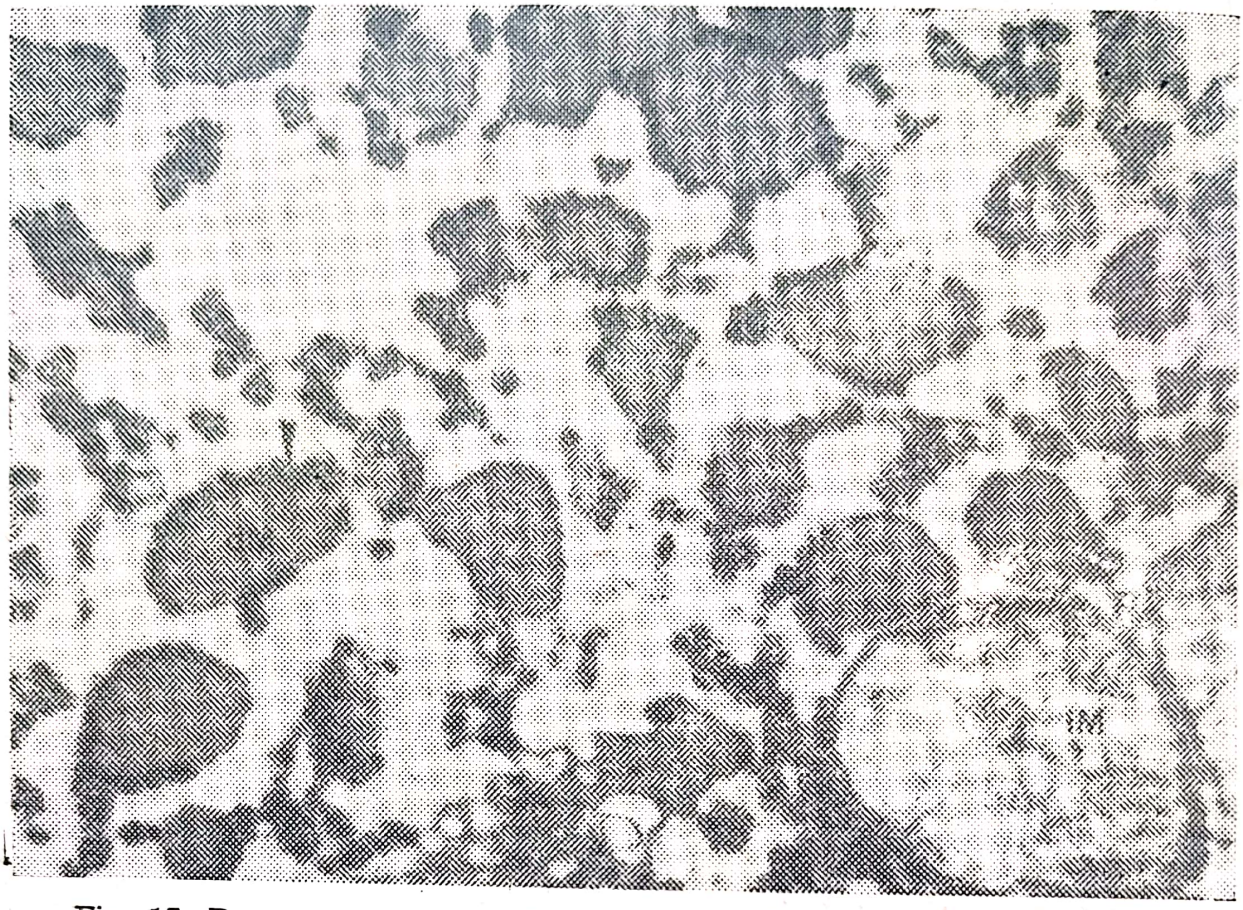


Fig. 17. Degenerescență celulară hidropică la microscopie electronică. Dilatație marcată a cisternelor endoplasmatice (sistem de canale labirintiforme clare), între care se găsesc comprimate granule de glicogen (↗), mitocondrii (Mi) și microsomi (Mb) ×32 000. (După Altman).

care creșterea conținutului proteic intrahepatocitar ar avea un rol deosebit în procesul de tumefiere celulară.

Experimental, s-a demonstrat că hepatomegalia alcoolodependentă se dezvoltă, în egală măsură, atît prin încărcare lipidică, cît și prin sinteză proteică crescută [10, 89]. Proteinele sintetizate în ribozomi sînt descărcate în cisternele reticulului endoplasmatic rugos, apoi transportate în reticulul endoplasmatic neted. Peste 50%, însă, din proteine sînt eliberate direct în citoplasmă de către ribozomi. Studiile indică, în primul rînd, o sinteză și o acumulare intrahepatocitară a proteinelor de export, respectiv a albuminei și transferinei. Mărirea conținutului în proteine nu se asociază cu schimbări în concentrația aces-

Scanned with OKEN Scanner

tora, indicînd, în acest fel, că apa a fost reținută proporțional cu creșterea în proteine [10]. Deci, se poate anticipa că o fracțiune importantă din apă este înmagazinată intracelular prin mecanism osmotic grație conținutului proteic crescut. Efect sinergic, dar de intensitate mai mică, ar avea și retenția de electroliți și de aminoacizi.

Consumul de alcool nu produce schimbări în numărul de hepatocite și nici în conținutul hepatic al acidului dezoxiribonucleic, astfel că hepatomegalia se realizează exclusiv pe seama măririi de volum a hepatocitelor [10, 11]. Nici creșterea numărului de celule mezenchimale indusă de toxic nu participă semnificativ la mărirea ficatului. Se poate conchide că acumulările proteice, de aminoacizi și electroliți, precum și acelea de lipide, ar reprezenta principalele elemente responsabile de mărirea volumului hepatocitar [96].

S-a arătat că o parte a hepatocitelor cu intumescență clară se necrozează. Nu se cunoaște exact modul cum se realizează acest proces. Alcoolul interacționează cu membranele biologice, inclusiv cu cele hepatocitare, alterînd fluiditatea și funcția lor. Este posibil ca și alți agenți etiologici (toxine de mediu, virusuri, carcinogeni etc.) să cauzeze leziuni nespecifice de membrană care, în mod obișnuit, sînt tolerate de ficatul uman. În schimb, la alcoolici, acestea pot deveni letale pentru celula hepatică. Experimental, pe hepatocite cultivate, s-a studiat în prezența, ca și în absența alcoolului, efectul phalloidinei și galactozaminei, ambele substanțe fiind cunoscute ca toxice ale membranelor plasmatice. Distrugerea hepatocitelor de către aceste substanțe, potențată de alcool, a fost dependentă de concentrația calciului extracelular, neproducîndu-se în absența acestuia. Dacă acest concept este corect, calea finală comună a necrozelor hepatocitare poate fi înecarea celulei cu calciu extracelular printr-o membrană permeabilizată de combinarea ingestiei de alcool, cu expunerea la unul dintre numeroșii agenți care au potențial de lezare a membranei celulare hepatice (fig. 18).

Scanned with OKEN Scanner

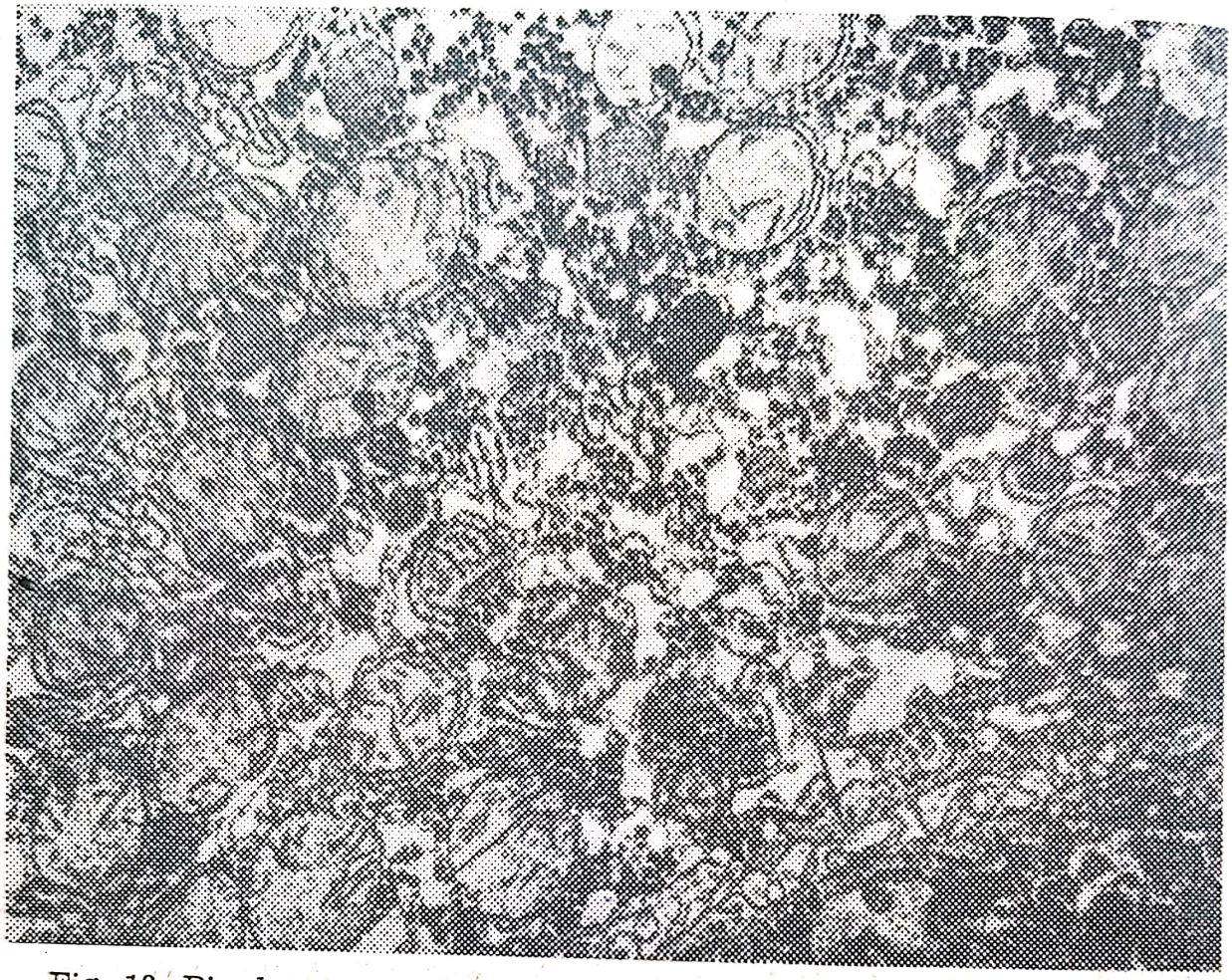


Fig. 18. Pierderea granulelor matricei mitocondriale normale este înlocuită prin acumularea de mase relativ mari de calciu („calcium — like"). Masele sînt localizate la periferia mitocondriilor; săgețile marchează prezența unui număr mare de microvili la nivelul suprafețelor laterale ale hepatocitelor. Imagine electronoptică de la un bolnav cu ciroză activă. ×16 000. (După Marcus).

4.1.3. **INTUMESCENȚA TULBURE** (granulară)

— Experimental, la animale și voluntari, s-au constatat la nivelul mitocondriilor modificări precoce alcooldependente. Fenomenul nu surprinde dacă se are în vedere rolul important al acestor organite în procesul de degradare al alcoolului. În general, se admite că acetaldehida este oxidată în acetat în cea mai mare parte intramitocondrial, enzima catalizatoare fiind aldehiddehidrogenaza [96]. Cu alte cuvinte, oxidarea terminală a hidrogenului, cu formare de apă și eliberare de energie are loc

Scanned with OKEN Scanner

în mitocondrii, respectiv la nivelul lanțului respirator mitocondrial. Experimental, la animale, prin administrarea de inhibitori specifici ai lanțului respirator, s-a putut opri aproape complet degradarea alcoolului [52].

— Acetaldehida, catabolit al alcoolului, prezintă toxicitate selectivă pentru ficat, ca și pentru creier, inimă și măduvă [145]. Mitocondriile nealterate o oxidează rapid, avînd o existență de scurtă durată. În aceste condiții i se anulează efectul toxic.

— Consumul cronic de alcool antrenează o creștere a concentrației de acetaldehidă atît în sînge cît și intrahepatocitar. Această perturbare s-ar explica prin sumarea a două mecanisme. Pe de o parte, alcoolul ar produce scăderea capacității de oxidare mitocondriale a acetaldehidei, pe de altă parte, rata de degradare a alcoolului cu formare de acetaldehidă ar rămîne nemodificată sau ar putea chiar să se amplifice. În plus, alcoolul mărește susceptibilitatea mitocondriilor față de efectele toxice ale acetaldehidei [57]. Mitocondriile astfel lezate își vor reduce și mai mult funcția de oxidare. Concomitent, va spori concentrația în organism a acetaldehidei. În acest fel, se realizează un cerc vicios care, în condiții de alcoolism cronic, va duce la pierderea integrității hepatocitare.

— Intumescența tulbure este imaginea microscopică a alterărilor structurale de la nivelul mitocondriilor. De fapt, este vorba de o umflare și multiplicare mitocondrială care începe centrolobular, avînd tendință de extindere spre periferie. Inițial, acest tablou histologic ar putea fi expresia unui proces compensator, lipsa altor modificări celulare cu caracter regresiv susținînd această ipoteză [3]. Steatoza poate masca aceste alterări, devenind reperabile pe măsură ce încărcarea grasă se remite. Kiessling (citat de [42]) a observat la animale prima dată fenomenul de intumescență tulbure, respectiv de umflare mitocondrială după absorbție de alcool. Ulterior, un asemenea aspect s-a evidențiat și la om (fig. 19).

Microscopia electronică permite o apreciere mai exactă a modificărilor structurale mitocondriale. În afară de schimbările în volum, se pot observa diverse devieri de formă : mitocondrii

Scanned with OKEN Scanner

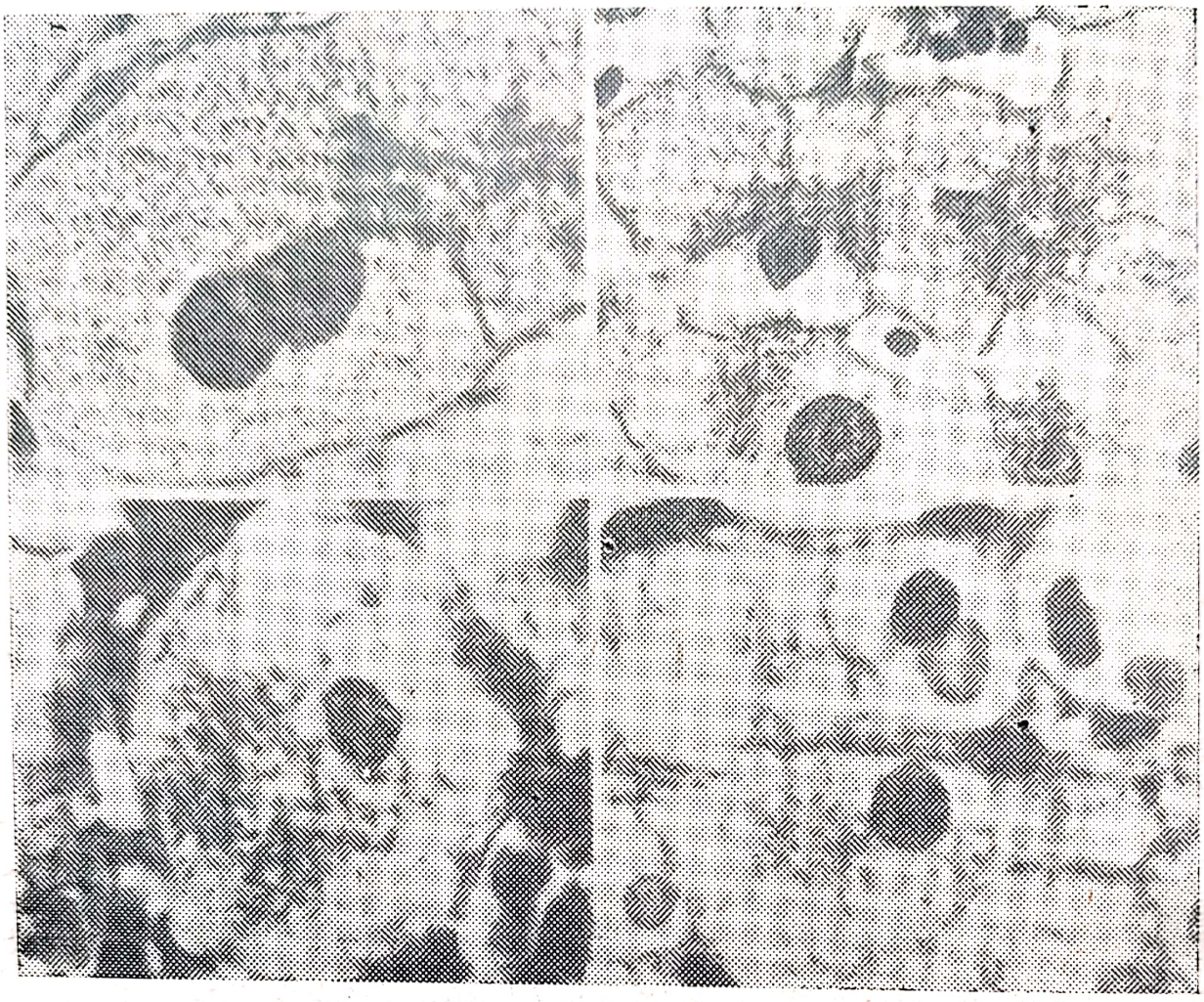


Fig. 19. Modificări mitocondriale. a și b) Intumescență granulară cu bazofilie pericanaliculară (HE×900, respectiv ×1 900). c și d) Mitocondrii gigante; în c) globulare (HE×1 500), în d) alungite (Masson ×1 900). (După Altman).

alungite, rotunjite, în bisac sau clepsidră, alipite și gigante. Cristele se scurtează și se dezorganizează, avînd tendință la dispariție. Există modificări ale granulelor intramitocondriale [2, 34, 87, 90, 95, 147], (fig. 20).

Bruguera [25] acordă o atenție deosebită mitocondriilor gigante, prezența lor pledînd pentru o leziune alcoolică. Se întîlnesc mai frecvent decît corpii Mallory, observîndu-se în toate tipurile de hepatopatie alcoolică. Se pot repera și la microscopia optică apărînd ca incluziuni citoplasmatice omogene, rotunde sau alungite, bine delimitate, PAS negative, colorîndu-se în roz cu eozină și în roșu cu tricrom. Prin aceste caracteristici pot fi

Scanned with OKEN Scanner

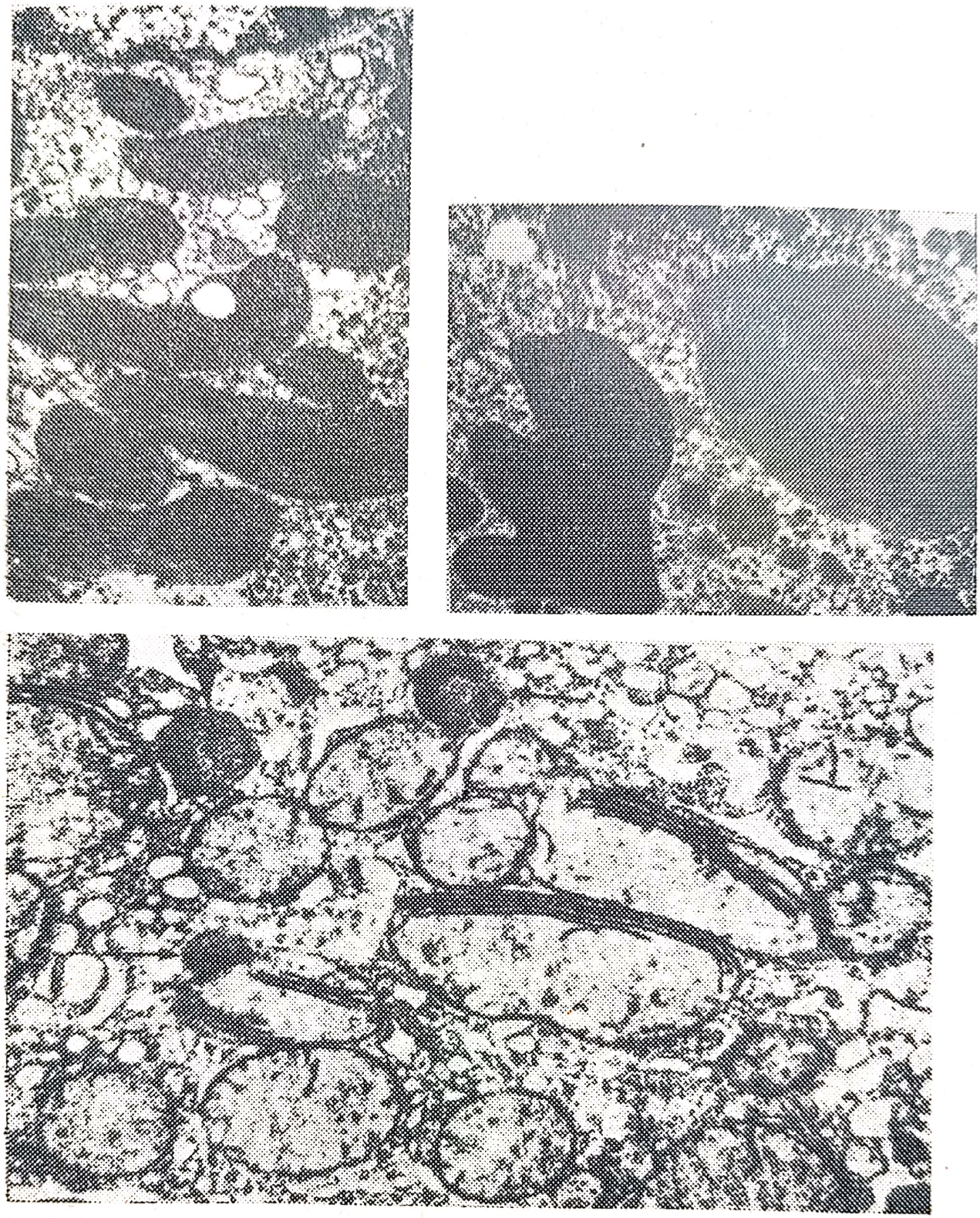


Fig. 20. a) Mitocondrii gigante care par să fie formate din unități mai mici. M.E.×38 400. (După Horvath și col.). b) Mitocondrii gigante cu numeroase criste scurtate ×19 200. c) Mai multe mitocondrii cu aspect fibrilar. Două dintre ele emit o umflătură (↗) care seamănă întrucîtva cu formațiunea plasată în sus și la stînga imaginii (↗). ×21 000. (După Albot și col.).

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 21. Corpi denși intracondriali cu structură lamelară internă. În colțul din stînga sus și în partea de jos (↗) se văd mase de hialin alcoolic. ×30 300. (După Horvath și col.).

diferențiate de hialinul alcoolic cu care pot coexista (fig. 21). Mitocondriile gigante rotunde sau globuloase sînt situate marginal și au criste mai puține. Cele alungite, sub formă de țigaretă sau cristaloidă, uneori puternic lobate, prezintă numeroase criste ca expresie a unor intense reacții [3]. Ambele pot conține incluziuni cristaloide formate din fascicule de fibre, alterări structurale care sugerează o perturbare a funcției mitocondriale [3]. Față de cele alungite, mitocondriile globuloase sînt mai sugestive pentru o leziune alcoolică.

Între gigantismul mitocondrial și abuzul de alcool există o corelație destul de bună. Astfel, la un consum mai mare de 160 g pe zi, perioada de abstinență fiind sub 30 de zile, mitocondriile gigante pot fi depistate în 91 % din cazuri. În cazul cînd abstinența este de durată mai mare, iar cantitatea de alcool sub 160 g, incidența acestora scade semnificativ în jur de 14 % din cazuri [25].

4.1.4. SIDEROZA

În ficatul alcoolicilor se poate înmagazina fier. Mecanismul prin care se produce acest semn morfologic este complex, insuficient clarificat. În prezent, sînt acceptate următoarele posibilități :

— aport exogen crescut prin ingestia unor băuturi cu conținut bogat în fier ;

— reabsorbție mărită la nivelul intestinului afectat de alcool ;

— hemoliză exagerată prin acțiunea ipotetică a lezo-lecitinei care ia naștere din lecitină sub acțiunea fosfolipazei A [37] ; fenomenul apare în cadrul sindromului Zieve în urma unui abuz acut de alcool ;

— fagocitoza crescută a eritrocitelor prin intervenția celulelor stelate [3].

Încărcarea cu fier se evidențiază cu deosebire la nivelul celulelor stelate care pot prezenta un oarecare grad de tumefiere, sideroza îmbrăcînd aspect granular. Procesul morfologic se identifică histochimic cu mențiunea că, în cazul unor depuneri difuze și cantitativ mărite, poate fi recunoscut ușor chiar pe preparatele histologice obișnuite.

Sideroza hepatocitelor este mai ușoară, se produce mai rar și nu are caracter difuz, interesînd mai ales zona periferică lobulară [3], (fig. 22).

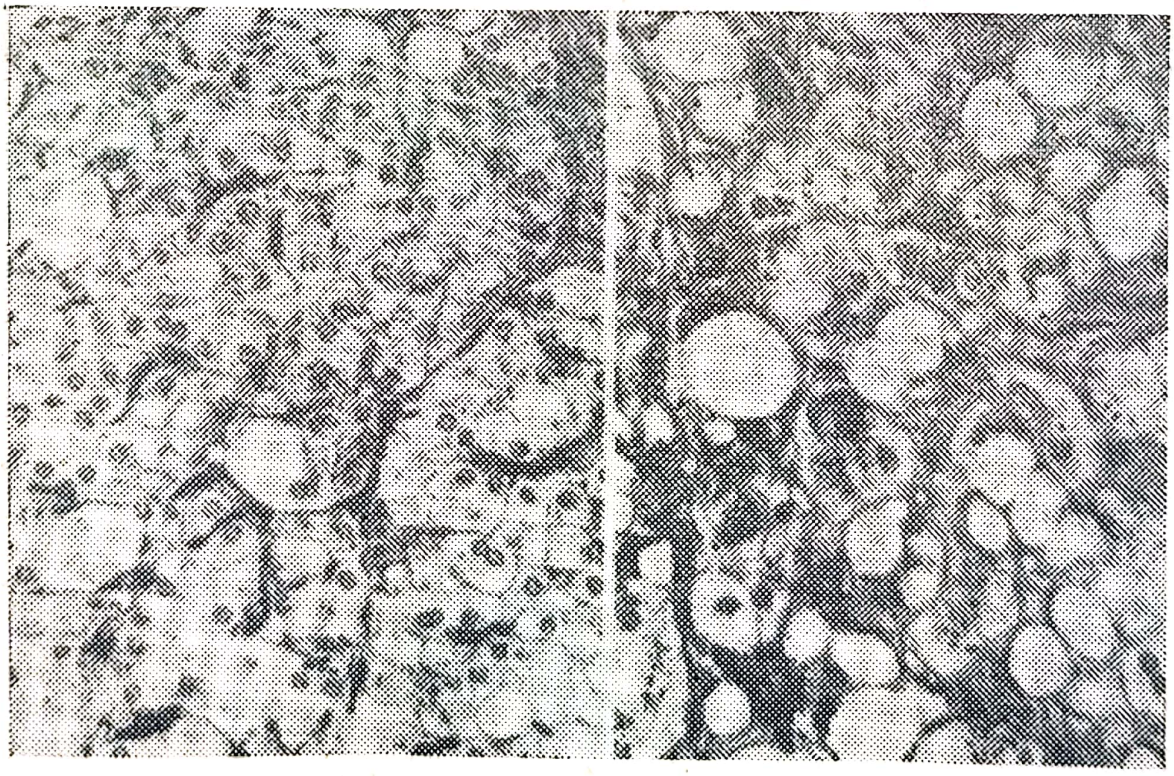


Fig. 22. Depuneri de fier în ciroza hepatică etanolică incipientă. Hemosiderină : a) în celulele peretelui sinusoidal (celule stelate) ; b) în epiteliile hepatice (reacție ferică ×600). (După Altman).

Scanned with OKEN Scanner

4.1.5. COLESTAZA

Colestaza se întîlnește frecvent în ficatul alcoolic. Între ea și gradul lezării hepatice nu există întotdeauna concordanță : poate însoți steatoza și să lipsească în cazuri de hepatită sau de ciroză alcoolică [3, 49]. Poate surveni precoce sau, dimpotrivă, să se constituie ca un sindrom tardiv în evoluția ficatului alcoolic. Unii cercetători [72] consideră că la alcoolicii tineri apariția colestazei intrahepatice poate reprezenta un semnal de alarmă, ficatul persoanelor respective avînd o fragilitate mărită față de toxic. Observația ar fi valabilă chiar și atunci cînd prin microscopia optică nu se decelează alte modificări ale parenchi-

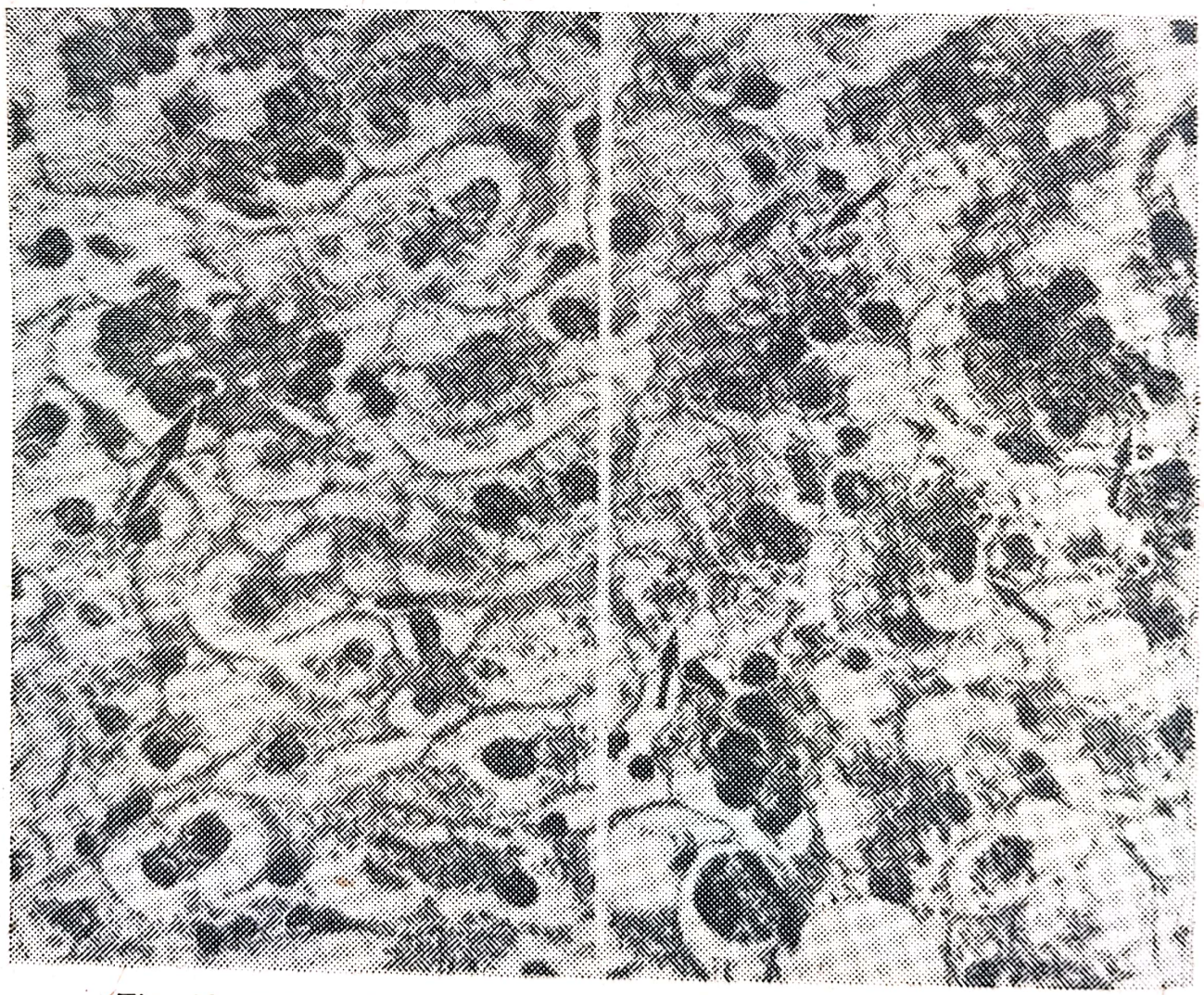


Fig. 23. Colestază : a) intracanaliculară (↗) cu bazofilie pericanaliculară ; b) intracelulară (↗) cu o necroză celulară. HE×600. (După Altman).

Scanned with OKEN Scanner

mului hepatic. Se admite că există o independență relativă între mecanismele bilioexcretorii și celelalte funcții metabolice hepatocelulare. Uneori, o colestază evidentă morfologic poate să nu aibă expresie biochimică, bilirubina serică fiind în limite normale. În asemenea cazuri, alterarea epiteliilor hepatice nu este prea avansată ca să împiedice excreția bilirubinei produse [3].

Sugestive pentru colestaza alcoolică sînt depunerile biliare, predominant centrolobulare, sub formă neregulată sau de picături intracelulare. Destul de frecvent se pot observa cilindrii biliari intercelulari [3]. Retenția de bilă, respectiv de acizi biliari, contribuie la creșterea conținutului lichidian al hepatocitelor, citoplasma poate fi palidă cu nuanțe diferite, prezentînd grunji bazofili aglomerați în zonele din vecinătatea canaliculelor biliare [72], (fig. 23).

4.1.6. FIBROZA

Fibroza este definită — în general — ca un exces de țesut conjunctiv și, în primul rînd, ca un exces de colagen nou format [4]. Termenul de fibroză hepatică, utilizat în literatură cu sens nosologic, se referă la cazurile în care sporirea țesutului conjunctiv nu se asociază cu o regenerare a parenchimului, respectiv nu există o perturbare a arhitectonicii hepatice [4]. Cînd ambele elemente coexistă, fibroza se integrează în tabloul lezional al cirozei hepatice constituite (fig. 24).

Apariția fibrozei hepatice în urma abuzului de alcool constituie un element deosebit de important, fiind depistată în toate stadiile evolutive ale ficatului alcoolic, motiv pentru care semnificația patogenetică și prognostică, în funcție de această stadialitate, ar putea să fie diferită.

În ultima vreme, efortul multor cercetări s-a concentrat asupra fibrogenezei hepatice, respectiv asupra înțelegerii dinamicii țesutului conjunctiv în condiții normale și patologice. Rezultatele obținute, deși incomplete, permit, în prezent, atît de-

Scanned with OKEN Scanner

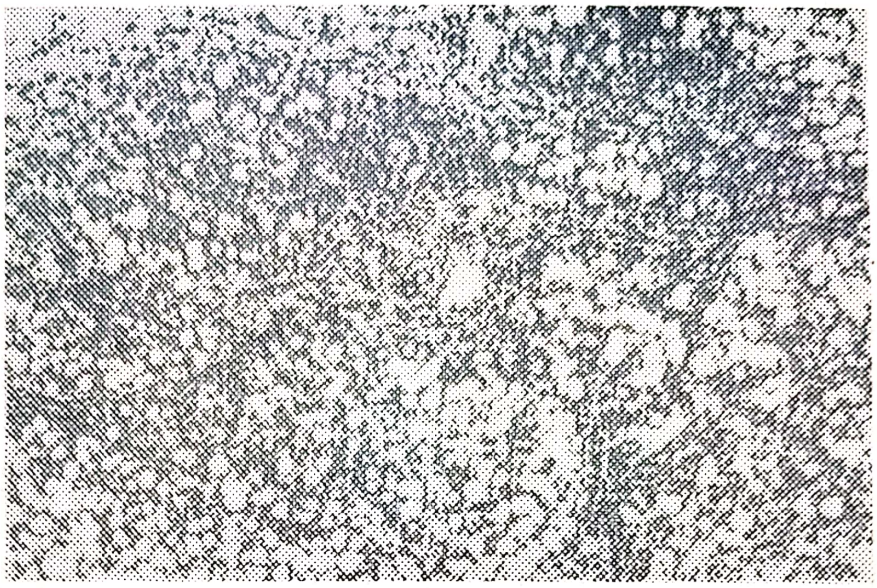


Fig. 24. a) Septuri fibroase active care disecă ficatul în noduli ; fibroză extensivă difuză în parenchim ; hepatocitele cu încărcare grasă (hepatita alcoolică). HE×60. (După Anthony și col.).

b) Ciroză micronodulară alcoolică. Reticulin ×24. (După Anthony și col.).

pistarea într-o fază precoce a fibrozei, cît și evaluarea mai corectă a gradului de activitate în ficat a acesteia. După cum se va vedea, în fibroza alcoolică persistă încă o serie de incertitudini care vizează, în primul rînd, mecanismele intime prin care se realizează excesul de țesut conjunctiv. De aceea, și mijloa-

Scanned with OKEN Scanner

cele terapeutice de prevenire, limitare sau de stopare a procesului de fibrogeneză sînt, în prezent, deficitare.

Înainte de a reda particularitățile morfologice ale fibrozei alcoolice în funcție de stadialitate și de a releva ponderea și caracterul predictiv al acesteia în contextul evolutiv al ficatului alcoolic, este necesară o prezentare succintă a morfologiei și a principalelor procese metabolice ale țesutului conjunctiv intrahepatic.

Morfologic, țesutul conjunctiv intrahepatic — atît în condiții fiziologice cît și patologice — este alcătuit din următoarele elemente :

a) celule reprezentate prin fibroblaști și prin celule perisinusoidale ;

b) proteine fibrilare, cum sînt colagenul și elastina ;

c) substanța fundamentală reprezentată prin glicozaminoglicani (complexe glicozaminoglicani-proteice) și glicoproteine.

Problema biosintezei proteinelor fibrilare și a substanței fundamentale trebuie abordată diferențiat în raport cu localizarea lor intra sau extralobulară. Extralobular, respectiv în spațiile porte, procesul de sinteză se desfășoară după schema generală a țesutului conjunctiv, fiind atribuit fibroblaștilor existenți în aceste zone. În schimb, intralobular în ficatul normal nu se evidențiază asemenea celule, sinteza fiind corelată cu alte tipuri de celule. Mai întîi, cercetările s-au concentrat asupra unor celule plasate în spațiile Disse denumite, din această cauză, celule perisinusoidale. Acestea au fost descrise pentru prima dată de Ito și Nemoto [120], motiv pentru care în literatură se mai utilizează și denumirea de celule Ito. Capacitatea lor de a înmagazina lipide justifică și folosirea termenului de lipocite, termen sinonim cu denumirile de mai sus. Mc Gee și Patrick [105] au demonstrat că aceste celule prezintă electronomicroscopic o serie de proprietăți morfologice comune cu cele ale celulelor țesutului conjunctiv. Dealtfel, rolul lor în geneza fibrozei hepatice va fi demonstrat mai pe larg în condițiile intoxicației alcoolice. Studii mai recente [84, 125, 133]

Scanned with OKEN Scanner

atrag atenția asupra capacității hepatocitelor de a interveni în sinteza de colagen. Astfel, s-au putut evidenția prin microscopie optică și electronică fibre de colagen în hepatocitii izolați în cultură. Biochimic, s-a depistat atît hidroxiprolină, aminoacid specific pentru colagen, cît și o activitate prolinhidroxilazică. De asemenea, în condiții similare experimentale, s-au putut decela în hepatociți și glicozaminoglicani, în special, acid hialuronic și dermatansulfat [134]. Desigur că, problema originii proteinelor fibrilare și a substanței fundamentale intralobulare rămîne deschisă, fiind necesare verificări și confirmări suplimentare.

Ficatul, în mod normal, conține 5,5±1,6 mg de colagen/g de țesut proaspăt, concentrație cu mult sub nivelul celor existente în alte organe și țesuturi [128]. Cu toate acestea, el deține un loc important în metabolismul țesutului conjunctiv. Această funcție vizează, în primul rînd, constituenții cu un „turnover" apreciabil, respectiv colagenul și unii proteoglicani. Sînt admise patru tipuri de colagen determinate genetic [125]. În ficatul normal s-au decelat tipurile I și III, raportul dintre acestea fiind subunitar, existînd o ușoară predominanță a tipului III [128]. Prin cercetări mai noi s-a demonstrat în ficat existența și a unui colagen cu compoziție în aminoacizi similară cu aceea găsită în membranele bazale. O parte din acest colagen (circa 50%) a fost purificată și parțial caracterizată, diferențiindu-se trei tipuri distincte de colagen de membrană : A, B și F [128]. Sinteza colagenului constituie un proces complex, necesitînd parcurgerea a 10 etape care permit trecerea de la aminoacizii liberi la fibrila de colagen [82, 84, 122]. Primele etape, respectiv asamblarea aminoacizilor, hidroxilarea unor resturi de prolină și lizină, formarea helixului și glicolizarea, au loc intracelular. În urma acestor procese ia naștere procolagenul, moleculă polipeptidică solubilă care este eliminată ca atare extracelular. Aici, precolagenul se transformă în colagen. Moleculele de colagen se grupează în microfibrile vizibile numai electronooptic, care, la rîndul lor, formează fibrilele de colagen detectabile

Scanned with OKEN Scanner

prin microscopie optică. În procesul de sinteză colagenică intervin numeroase reacții catalitice. Printre acestea, hidroxilarea prolinei și lizinei, constituenți de bază ai colagenului, prezintă o importanță practică deosebită. S-a demonstrat că sinteza de colagen începe cu formarea unui polipeptid, care este mai lung decît polipeptidul final. Acest fapt se datorează excesului de prolină și lizină care se găsește în polipeptidul inițial. Aproximativ 50% din conținutul acestor aminoacizi este transformat printr-o reacție de hidroxilare în hidroxiprolină și, respectiv, în hidroxilizină. Enzimele specifice care catalizează o asemenea reacție sînt prolihidroxilaza și lizilhidroxilaza. După cum s-a amintit, agregarea spontană a colagenului cu formare de microfibrile are loc extracelular, fiind reglată prin intervenția a doi factori. Primul se referă la acțiunea liziloxidazei care inițiază un proces de dezaminare oxidativă asupra anumitor resturi lizinice și hidroxilizinice. Acest fenomen constituie o premisă importantă a agregării spontane prin apariția de baze Schiff sau prin procese de condensare aldolică [84]. Cel de-al doilea factor constă din acțiunea proteoglicanilor și glicoproteinelor asupra reglării parțiale a agregării transversale. Degradarea colagenului sau colagenoliza se derulează concomitent cu procesul de sinteză. Reînnoirea colagenului hepatic, respectiv timpul de înjumătățire, se realizează în aproximativ 30 de zile ceea ce constituie, comparativ cu alte organe, o perioadă de timp relativ scurtă. Catabolismul colagenului începe cu acțiunea unor colagenaze specifice, enzime secretate sub formă inactivă (procolagenaze) de elementele celulare ale țesutului conjunctiv. Ele sînt activate extracelular, inițiind în acest mediu un proces de hidroliză asupra legăturilor peptidice din moleculele de colagen solubil și insolubil [82, 84, 115, 122, 125].

Această primă etapă este continuată de acțiunea catabolică a unor proteaze și peptidaze nespecifice. Vor apărea, astfel, peptide de colagen de dimensiuni variabile și aminoacizi liberi care ajung în plasmă. Printre acestea din urmă un loc aparte ocupă hidroxiprolina care, ca atare sau încorporată în oligopep-

Scanned with OKEN Scanner

tide, poate fi depistată în plasmă și urină, precum și în ficat, unde este parțial catabolizată. Concentrația acestor metaboliți, și în special a hidroxiprolinei, în diversele medii amintite, poate constitui un parametru util în aprecierea metabolismului colagenului [55, 82, 84].

Sinteza proteoglicanilor are loc tot la nivelul celulelor țesutului conjunctiv, participînd trei categorii de compuși : aminoacizi, D-glucoză și radicali sulfurici. Componenta polizaharidică este preponderentă față de cea proteică. Dintre glicani, un rol important dețin glicozaminoglicanii (mucopolizaharide). Dermatansulfatul ar fi cel mai reprezentativ glicozaminoglican pentru ficat. Sinteza acestora începe prin aminarea glucozei, după care urmează epimerizarea glucozaminică cu formare de galactozamină, acetilarea, sinteza de acizi uronici din glucoză și, în final, sulfatarea. Etapele acestui proces de sinteză sînt controlate de un sistem enzimatic complex, intervenind concomitent și o reglare hormonală directă. Acționează sinergic și rata de formare a proteinelor acceptoare, proteine de care se leagă lanțul dizaharidic. Degradarea proteoglicanilor se desfășoară concomitent pentru cele două componente : proteică și polizaharidică. Enzimele care controlează acest proces sînt cu precădere de origine lizozomală. Dintre acestea, interes practic mai mare prezintă N-acetil-betaglicozamidaza. Produșii de degradare ai proteoglicanilor, în special galactozamina, apar, ca și cei rezultați din catabolismul colagenului, în țesuturi, sînge și apoi în urină. Determinarea lor cantitativă ar permite evaluarea ratei de catabolizare a substanței fundamentale [82, 84, 125].

În ficatul normal există un echilibru dinamic între procesul de sinteză și cel de degradare al componentei acelulare a țesutului conjunctiv, echilibru care, după cum s-a arătat, vizează în mod special colagenul și unii proteoglicani. În schimb, în condiții patologice, inclusiv în cele create prin administrarea de alcool, acest echilibru este perturbat, înregistrîndu-se în ficat o acumulare de țesut conjunctiv. Deși există o cinetică cres-

Scanned with OKEN Scanner

cută a țesutului conjunctiv, cinetică care interesează deopotrivă sinteza și degradarea, proliferarea conjunctivală se realizează prin faptul că sinteza depășește degradarea. În prezent, s-au acumulat o serie de date experimentale clinice care permit să se întrevadă unele posibilități tehnice prin care să se evalueze corect amploarea biosintezei colagenului și proteoglicanilor. Prin procedee histologice se poate aprecia comportarea unor elemente ale țesutului conjunctiv intrahepatic, fiind vorba, în primul rînd, de colagen și celulele perisinusoidale. În asemenea condiții tehnice nu se pot obține informații certe asupra dinamicii neosintezei matricei interstițiale și, în special, asupra aceleia care vizează colagenul solubil. Or, aprecierea colagenului solubil nou sintetizat ocupă un loc important printre criteriile care definesc activitatea fibrozei hepatice. Experimental s-a demonstrat că numai prin mijloace biochimice este posibilă o detectare precoce a creșterii neosintezei de colagen solubil [40, 118]. Obiectivarea microscopică a acestei componente colagenice presupune o acumulare care depășește de circa 8 ori valorile normale [64]. Aceste observații sînt valabile și pentru celelalte componente ale matricei interstițiale. De aceea, în ultimul timp, grație cunoașterii mai aprofundate a metabolismului țesutului conjunctiv, s-a încercat găsirea unor parametri biochimici care să reflecte mai fidel fenomenele care au loc la nivelul acestuia. Cercetările s-au concentrat cu precădere asupra colagenului, urmărindu-se o serie de indicatori biochimici care să permită evaluarea sintezei și degradării acestuia : prolina, hidroxiprolina, prolilhidroxilaza, procolagenopeptidele de tip I și III, liziloxidaza și colagenaza. Măsurătorile efectuate direct pe țesut hepatic, obținut în mod obișnuit prin puncție-biopsie, sînt cele mai reprezentative. Dezavantajul lor rezidă în faptul că fiind laborioase și costisitoare depășesc exigențele unui laborator clinic. Atît în fibroza experimentală, cît și în cea umană s-a demonstrat înglobarea crescută a prolinei marcate (C^{14} sau H^3) de către celulele perisinusoidale, precum și prezența unor cantități sporite de precolagen în vecinătatea sinu-

Scanned with OKEN Scanner

soidelor [84, 105, 110, 119, 154]. Sinteza crescută de colagen, respectiv acumularea acestuia în fibroza alcoolindusă poate fi apreciată prin încorporarea mărită a prolinei marcate de către țesutul hepatic incubat și transformarea consecutivă a acesteia în hidroxiprolină [46, 47]. Pe biopsii hepatice de dimensiuni mai mari se poate demonstra creșterea colagenului solubil în sare neutră [44]. Este vorba de un aspect care pledează tot pentru sporirea ratei de sinteză a colagenului. Cît privește hidroxiprolina, este stabilit că ea reprezintă un marker specific al colagenului, fiind o măsură a cantității totale de colagen. Cu toate acestea, determinarea conținutului ei pe materialul bioptic nu prezintă valoare pentru aprecierea activității țesutului conjunctiv [51]. S-a arătat că prolilhidroxilaza ocupă un loc cheie în sinteza colagenului. Între activitatea enzimei și neosinteza actuală de colagen există o relație strînsă, fapt demonstrat atît în fibroza hepatică experimentală alcoolindusă, cît și în cea umană [55, 82, 108, 118, 126]. Dozările enzimatice se pot efectua pe material biopsic ca atare sau după o prealabilă incubare a acestuia. Exceptînd unele neconcordanțe, se consideră că determinarea tisulară a prolilhidroxilazei reprezintă, față de celelalte metode mai sus amintite, un parametru mai bun al neosintezei de colagen [55, 83, 84, 126]. Cu alte cuvinte, între elementele histologice care sugerează prezența unei fibroze active și prolilhidroxilază există o corelație pozitivă. Liziloxidaza, enzimă care intervine în procesul de solidarizare transversală a fibrelor de colagen, ar putea să constituie un alt indicator al biosintezei sporite de colagen. Deși mai puțin studiată în fibroza hepatică experimentală, s-au găsit în ficat valori enzimatice care depășeau de 30 ori valorile enzimatice normale [138]. Dar, tot așa de importantă este și aprecierea ratei de catabolizare a colagenului care, în condițiile fibrozei active alcoolindusă, este crescută. Experimental, în țesutul hepatic, s-a constatat o concentrație sporită a unor colagenaze care ar fi responsabile de activitate colagenolitică. Cercetările în acest domeniu, deși sînt în fază de experiment, vor permite o cu-

Scanned with OKEN Scanner

noaștere mai aprofundată a procesului de degradare colagenică, cu posibilitatea aplicării unei terapeutici diferențiale [54, 78, 79, 115, 121].

Concomitent cu biosinteza crescută de colagen, se înregistrează și o rată sporită de metabolizare a glicozaminoglicanilor. În fibroza experimentală și umană s-au evidențiat histochimic cantități mari de glicozaminoglicani, în special de tip dermatan-sulfat [44, 82]. Culturile de țesut hepatic, realizate prin biopsie de la bolnavii cu fibroză alcoolică, înglobează cantități sporite de acetat H^3 și sulfat ^{35}, predominînd sinteza de 4- și 6-sulfatcondroitin [47, 107]. Simultan, se constată și o degradare crescută a glicozaminoglicanilor. Procesul este controlat de beta-glucozaminidaze, enzime de tip lizozomal. Dintre acestea, cea mai importantă este izoenzima A și N-acetil-beta-glucozaminidazei a cărei activitate tisulară mărită s-a evidențiat în fibroza experimentală și în cea umană prezentă în diverse hepatopatii active [125, 126]. Raportul dintre N-acetil-beta-glucozaminidază și prolilhidroxilază este net în favoarea celei din urmă. Cu alte cuvinte, la nivelul componentelor țesutului conjunctiv, sinteza depășește degradarea [126].

Desigur că aspectele morfologice (celulele mezenchimale, acumularea de colagen și proteoglicani etc.), ca și markerii biologici tisulari amintiți pot servi drept criterii pentru confirmarea existenței unei fibroze hepatice active. Utilizarea acestor parametri în scopul urmăririi dinamice a procesului de fibroză ridică, pentru practica medicală curentă, probleme destul de dificile. Dozările tisulare, în afară de faptul că sînt laborioase și costisitoare, necesită efectuarea de fiecare dată a unei biopsii hepatice. În schimb, determinările cantitative din sînge, urină sau lichid de ascită sînt mai puțin costisitoare și au avantajul că se pot repeta ori de cîte ori este nevoie. În sînge se poate doza prolina, hidroxiprolina, prolilhidroxilaza, glucozil- și galactoziltransferaza, liziloxidaza, procolagenpeptidele tip I și III, N-acetil-beta-glucozaminidaza și hexozamina (mai ales componenta galactozaminică). Unele din aceste substanțe pot fi deter-

Scanned with OKEN Scanner

minate şi în urină : prolina, hidroxiprolina, procolagenpeptidele tip III, ca şi unii produşi de degradare ai glucozaminoglicanilor [54, 55, 78, 79, 82, 84, 126, 138]. Confruntările cu histologia şi cu dozările tisulare au permis o diferenţiere valorică în ceea ce priveşte aportul acestor indici biologici în diagnosticul de activitate al fibrozei hepatice. Determinările sanguine sînt superioare celor urinare, acordîndu-se o atenţie deosebită prolilhidroxilazei, procolagenpeptidelor, N-acetil-beta-glucozaminidazei şi hexozaminei. Semnificaţia acestor teste este diferită. Creşterea prolilhidroxilazei se corelează cu sinteza sporită de colagen, în timp ce valorile ridicate ale N-acetil-beta-glucozaminidazei şi hexozaminei indică un catabolism ridicat al glucozaminoglicanilor. Amploarea procesului de degradare colagenică poate fi sugerată de creşterile sanguine şi urinare ale hidroxiprolinei. În ultimul timp, procolagenpeptidele se bucură de o atenţie deosebită, concentraţia lor tisulară şi umorală putînd să constituie o măsură a biosintezei de colagen [55]. Procolagenpeptidele se formează din molecula de procolagen sub acţiunea unor procolagenendopeptidaze specifice şi se bănuieşte că ar interveni în reglarea formării de colagen [55, 127]. După tipul de procolagen, procolagenpeptidele sînt de tip I şi III, putînd fi depistate în ţesutul hepatic, sînge, iar cel de tip III şi în urină. Ele posedă proprietăţi antigenice, fapt care le face apte pentru dozări radioimunologice. Pînă în prezent, procolagenpeptidele de tip III au fost mai bine studiate. În ficatul alcoolic s-au găsit valori semnificativ ridicate în sînge, urină şi în lichidul de ascită [55]. Într-o serie de boli extrahepatice fibrozante, procolagenpeptidele prezintă doar creşteri mici şi într-un procentaj redus. Rezultă, deci, că acestea pot oferi informaţii utile asupra activităţii mezenchimale intrahepatice. Aceasta cu atît mai mult cu cît valorile serice ridicate în hepatopatiile fibrozante alcoolice se menţin mult timp ridicate [55]. Dozările serice ale prolilhidroxilazei oferă date mai puţin concludente faţă de cele ale prolilhidroxilazei tisulare, în sensul că ultimele se corelează cu mult mai bine, cu fibroza activă. Mai mult, în stări

Scanned with OKEN Scanner

patologice fibrozante extrahepatice, în ficatul gras și ciroza alcoolică inactivă concentrația enzimatică tisulară este normală [55]. În fibroza hepatică experimentală nu s-a constatat o exagerare a metabolismului glucozaminoglicanilor în alte organe [15]. Ca atare, valorile serice sporite ale hexozaminei, ca și eliminarea urinară mărită a unor produși de degradare glucozaminoglicanici ar fi expresia unui catabolism hepatic ridicat [63]. Mecanismul prin care ia naștere fibroza hepatică alcoolică este incomplet elucidat, existînd incertitudini atît în privința celulelor răspunzătoare pentru formarea în exces a țesutului conjunctiv, cît și în privința factorilor care stimulează aceste celule. Fibroblaștii din spațiile porte intervin în biosinteza în exces a țesutului conjunctiv de la periferia lobulului. Controversele apar atunci cînd se discută natura celulelor responsabile de biosinteza în exces pericentrolobulară care, ulterior, poate deveni panlobulară. Date clinice și experimentale arată că celulele perisinusoidale (Ito-Nemoto) posedă numeroase proprietăți morfologice și biologice similare cu ale fibroblaștilor. Experimental, s-a demonstrat că ele încorporează cantități sporite de sulfat^{35} și prolină H^3, avînd, deci, un rol activ în formarea de colagen și glucozaminoglicani [104, 105]. Apariția fibrozei centrolobulare este precedată de o creștere semnificativă a celulelor perisinusoidale, creștere care ar avea caracter predictiv [103]. Animalele intoxicate, care prezintă această hipercelularitate fac cu mult mai frecvent fibroză difuză și în final ciroză hepatică [96]. Deci, celulele perisinusoidale ar avea rol cheie în producerea în exces a colagenului și glucozaminoglicanilor. Așa după cum s-a amintit, în prezent se discută tot mai mult asupra capacității hepatocitelor de a sintetiza unele componente ale țesutului conjunctiv. Experiențele pe hepatocite izolate în cultură oferă unele argumente în acest sens. Astfel, la nivelul lor s-a evidențiat o activitate prolilhidroxilazică crescută, ceea ce ar explica transformarea mărită a prolinei C^{14} în hidroxiprolină C^{14} [75, 80, 114]. Mai mult, hepatocitele izolate conțin structuri organizate ale țesutului conjunctiv : fibre de

Scanned with OKEN Scanner

colagen și glucozaminoglicani (acid hialuronic și dermatansulfat) [133, 134]. Această ipoteză necesită verificări suplimentare.

Și mai neclară este problema factorilor care stimulează celule responsabile pentru sinteza în exces a țesutului conjunctiv. După cercetări mai vechi, procesul de fibroză alcoolică este declanșat și întreținut de necroze hepatocelulare, care în intoxicația alcoolică apar cu predilecție în zonele centrolobulare. Consecutiv acestora, se înregistrează creșterea metabolismului anaerob [81] și eliberarea locală a unor factori stimulatori ai fibrogenezei [106]. Argumentele care sprijină o asemenea concepție ar fi hipercelularitatea de tip perisinusoidal și acumularea de țesut conjunctiv tocmai în aceste zone necrozate [67]. Datele clinice, respectiv asociația frecventă dintre aspectele histologice menționate și hepatita alcoolică manifestă ar susține un asemenea mecanism patogenetic (4.1.2. Intumescența clară — hidropsul celular). După cercetări mai recente, clinice și experimentale, fibrogeneza excesivă s-ar datora, în primul rînd, acțiunii toxice a alcoolului. Alcoolul — per se — ar avea efect direct asupra capacității de proliferare și biosinteză a celulelor mezenchimale, nemaifiind, astfel, necesară prezența necrobiozelor hepatocelulare [40, 141, 153]. Apariția sclerozei pericentrolobulare în stadiile precoce ale steatozei hepatice se înscrie ca un argument important în acest sens [36, 151]. Mecanismul intim prin care toxicul își exercită acțiunea nu este încă lămurit. S-a stabilit că, prin metabolizarea alcoolului se realizează un exces de NADH, care, la rîndul lui, favorizează reducerea piruvatului în lactat, concentrația crescută de lactat se asociază cu o activitate mărită prolilhidroxilazică, fapt demonstrat atît in vitro cît și in vivo [51, 98]. În plus, acumularea de lactat va inhiba prolinoxidaza [68, 74] scăzînd, în acest fel, rata de prolină utilizată pentru glucogeneză. Excesul de prolină va contribui la biosinteza mărită de colagen. Ca atare, prolina și lactatul seric ar putea servi ca markeri ai fibrogenezei în ficatul alcoolic, respectiv în ciroza hepatică [69].

Scleroza centrolobulară (perivenulară), indiferent de factorii și modalitățile prin care se realizează, odată apărută are

Scanned with OKEN Scanner

semnificația nu numai a unui abuz sever și prelungit de alcool, ci și a unei leziuni care poate să imprime ficatului alcoolic o evoluție gravă [151]. Experiențele pe animale și observațiile la alcoolici, ca și unele date obținute de la bolnavii cu steatoză — diabetici sau obezi cu by-pass intestinal — sprijină ipoteza după care acest tip de scleroză ar avea caracter predictiv, respectiv ar prevesti instalarea unei ciroze hepatice [39, 102, 151].

În prezent, grație progreselor amintite, se admite existența a două centre de formare a fibrozei alcoolice : unul plasat la periferia lobulului care mult timp a monopolizat atenția specialiștilor, de aci și denumirea de „ciroză portală", celălalt, identificat mai recent, localizat central, adică în jurul venei centrolobulare. În ultimii ani, mai ales în urma experiențelor pe animale, fibrogeneza portală a trecut pe plan secundar, cercetătorii acordînd o pondere mai mare fibrogenezei centrale, respectiv proceselor de colagenizare și restructurare cu punct de plecare din zona venei centrolobulare (fig. 25).

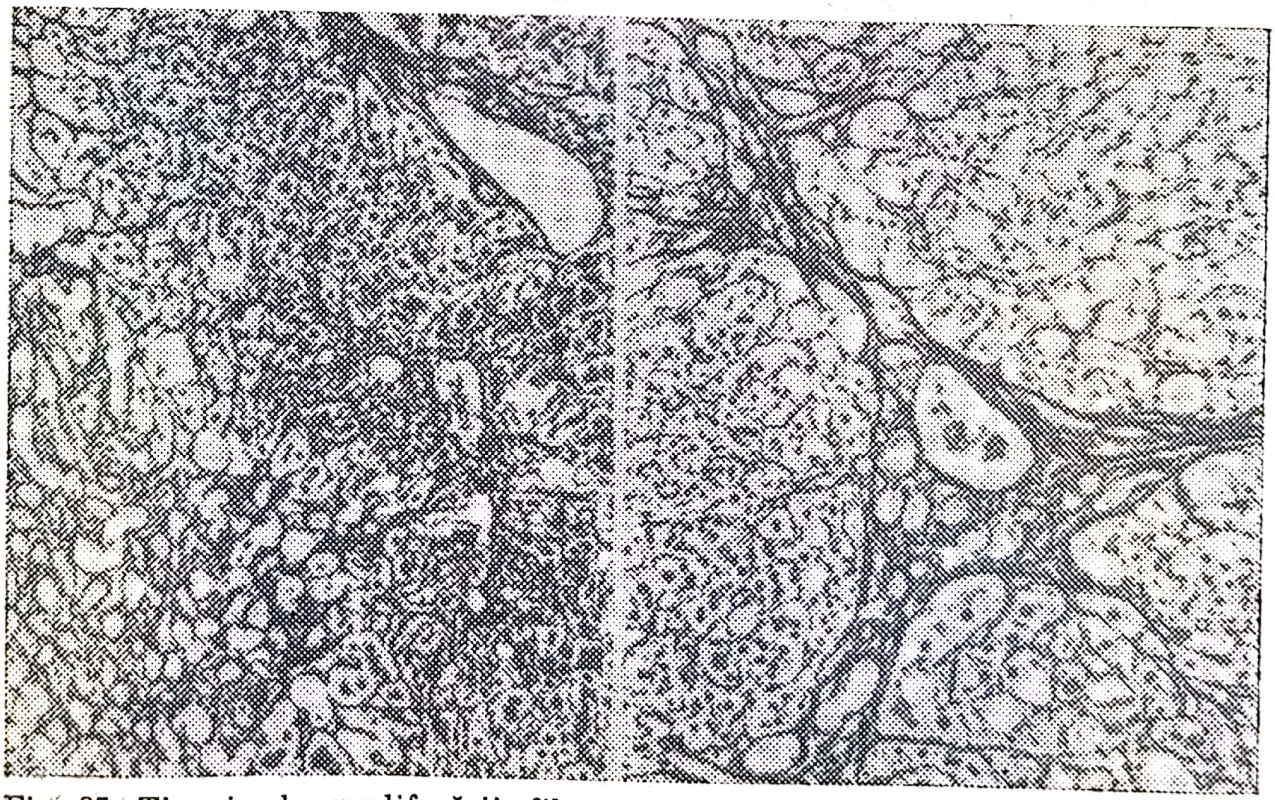


Fig. 25. Tipuri ale proliferării fibroase inițiale : a) fibroză periferică (dreapta jos) și scleroză centrală în zona hidropică (stînga sus) ; b) cîmp periportal cu prelungiri și septuri fibroase ce pătrund în parenchimul steatozic. (Gömöri — reacție argentică ×150). (După Altman).

Scanned with OKEN Scanner

După cum s-a arătat (4.1.2), scleroza centrolobulară (perivenulară sau „necroza hialină sclerozantă") apare inițial ca o „scleroză de înlocuire", fiind săracă în elemente celulare. În condiții de abstinență, leziunea poate să rămînă mult timp staționară. În caz contrar, fibroza înaintează spre periferia lobulului urmînd în special acele zone lobulare care sînt mai vulnerabile, respectiv care prezintă o sensibilitate mai mare față de toxic. Acestea corespund, în general, liniilor de demarcație ale acinului complex descrise de Rapaport (fig. 26). În final, focarul de fibroză central se extinde la periferie, luînd contact direct cu dispozitivul fibros din zonele portale și periportale. Este posibil ca contactarea cu periferia să se facă chiar intralobular prin

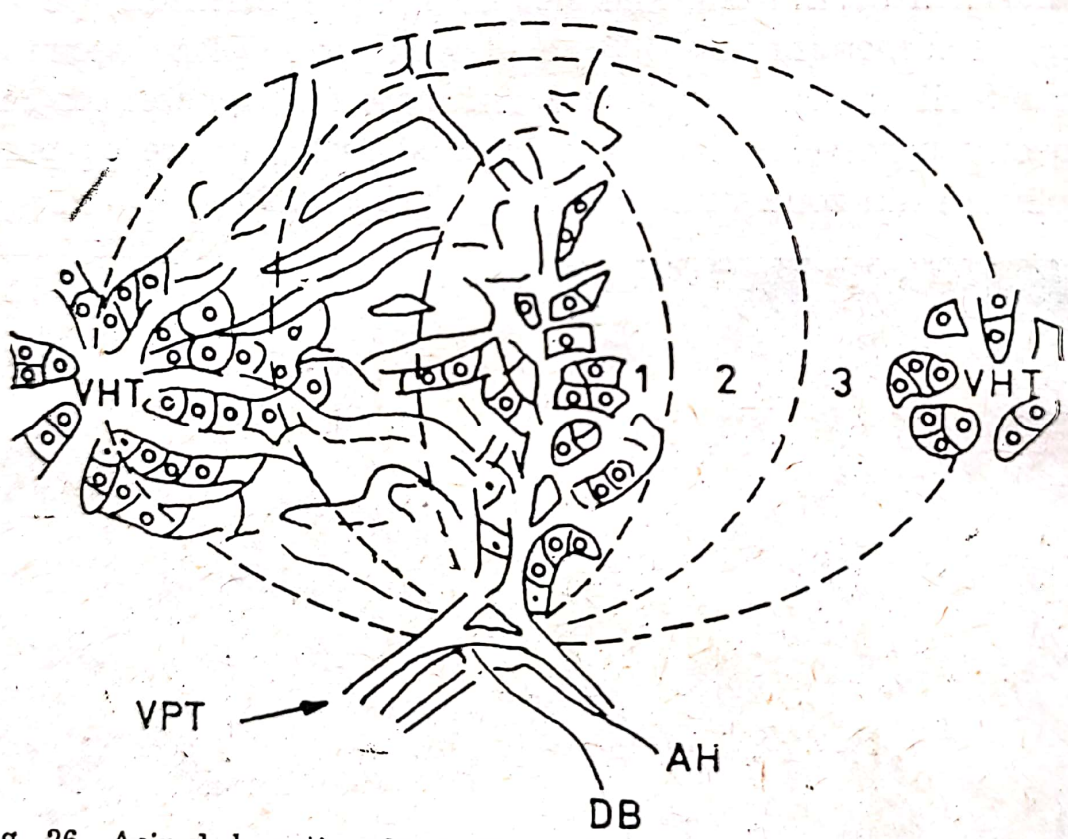


Fig. 26. Acinul hepatic (după Gumucio J. J. și Miller D. L. — 53).
Legendă : VPT = Venula portală terminală.
AH = Arteriola hepatică.
DB = Ductul biliar.
VHT = Venula hepatică terminală.
ZONA 1 : Hepatocitele din jurul axului acinar. Sinusoidele din această zonă sînt anastomotice în mare măsură. („Highly anastomotic").
ZONA 3 : Hepatocitele sînt așezate radiar în jurul venulei hepatice terminale cu sinusoide puțin anastomotice.

Scanned with OKEN Scanner

intermediul unor benzi de fibroză care își au originea în spațiile extralobulare.

Fibroza excesivă poate fi precedată de distrugerea hepatocitelor, dar, tot așa de bine, ea poate să apară anterior procesului de necrobioză fiind expresia unei reacții de apărare. Cu alte cuvinte, ultimul aspect s-ar încadra în tendința generală de fortificare a rețelei fibroase și de formare a unui material de tip membrană bazală „ca reacție" față de leziunile epiteliale prenecrotice [3, 144, 151], (fig. 27, 28).

Calea spre restructurarea lobulară este deschisă de cordoanele de fibroză centrifuge, sărace în hepatocite, care creează o comunicare directă între venele care aduc și cele care îndepărtează sîngele din ficat [3].

Fibroza hepatică cu punct de plecare centrolobular ar caracteriza cazurile în care bulversarea arhitectonicii lobulare s-ar produce într-un interval de timp mai scurt. Ciroza hepatică alcoolică, în asemenea condiții, ar avea o progresiune rapidă. Este posibil ca această concepție patomorfogenetică, de dată mai re-

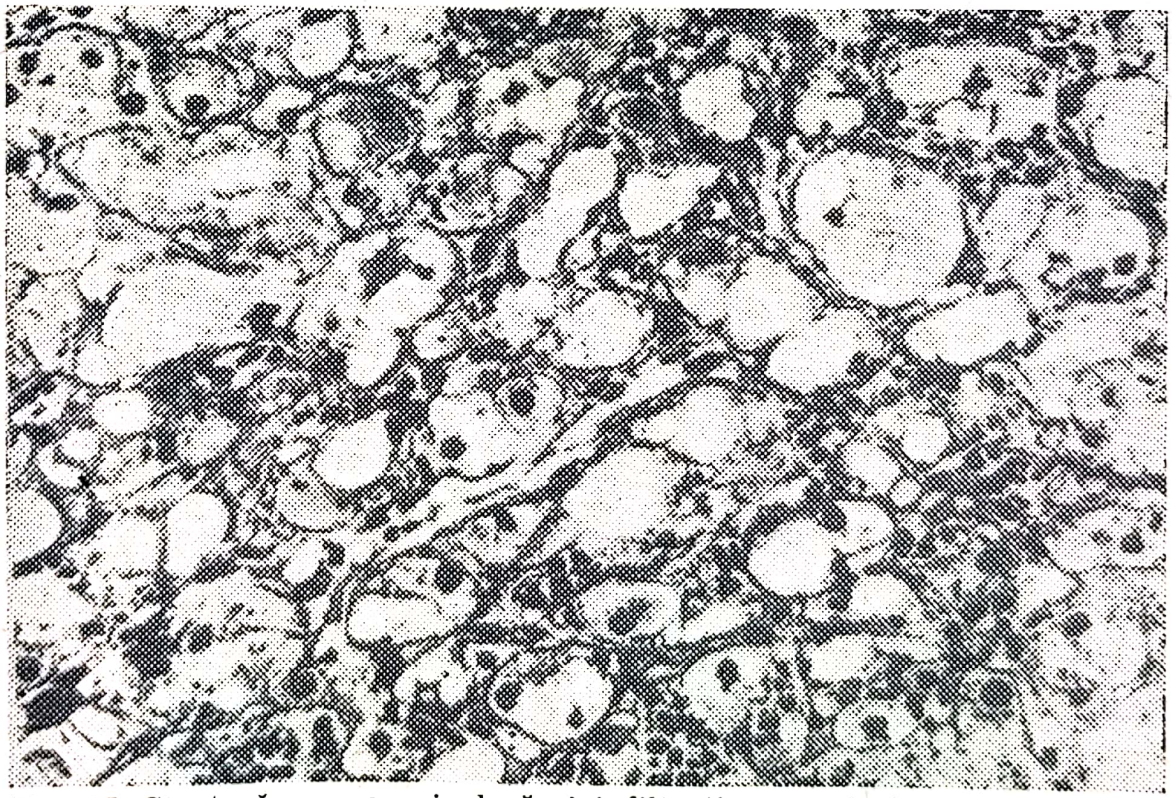
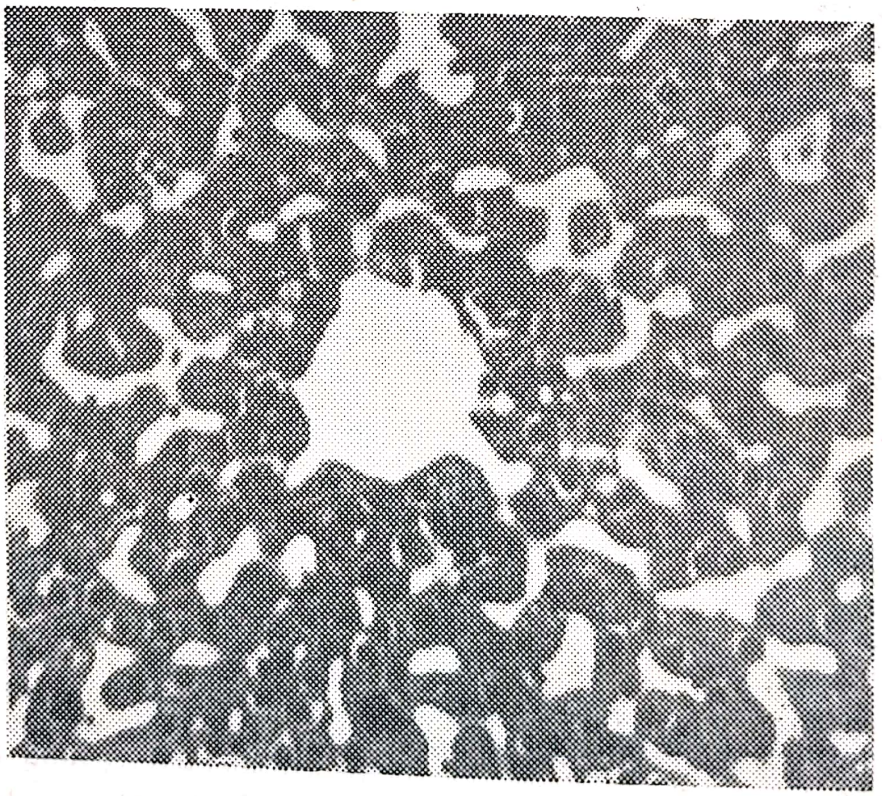


Fig. 27. Steatoză macroveziculară și infiltrație granulocitară a parenchimului hepatic care prezintă așa-numite „fibroză în rețea de sîrmă" : hepatocitele sînt înconjurate de fine benzi conjunctive. (După Lesch).

Scanned with OKEN Scanner

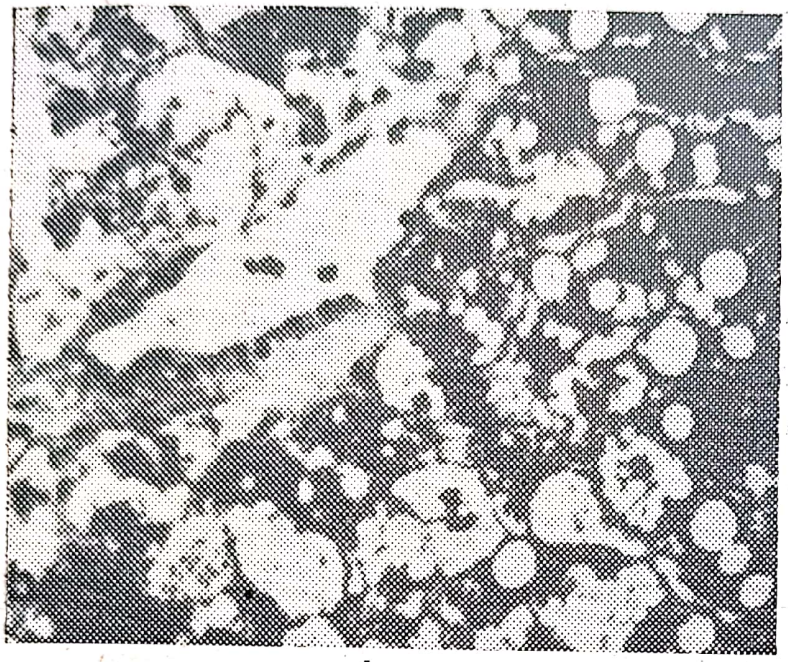
Fig. 28. Fibroză panlobulară care înconjoară grupuri mici de hepatocite (↗). Coloraţia tricrom ×250. (După Jewell şi col.)

centă, să fie expresia unor schimbări reale în procesul de formare a cirozei alcoolice [3]. O oarecare influenţă în acest sens ar putea să exercite faptul că, în ultima vreme, consumul şi excesul de alcool cunoaşte o extindere tot mai mare. Nu trebuie eliminată nici posibilitatea cunoaşterii mai aprofundate a procesului de fibrogeneză în fazele lui iniţiale (fig. 29).

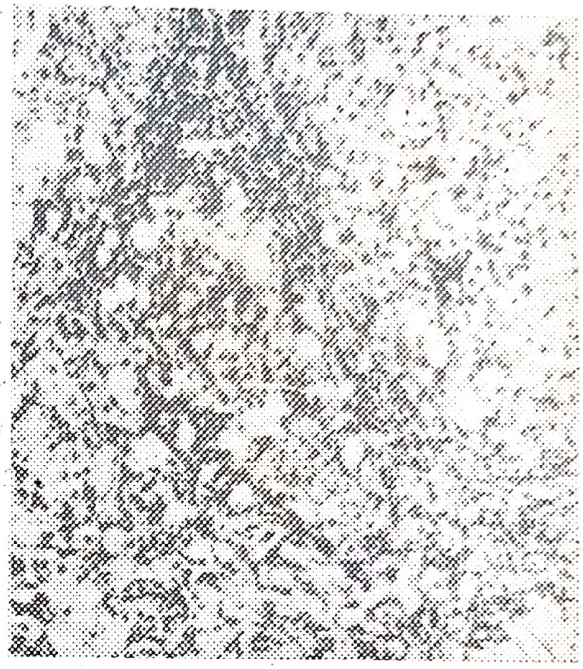


(a)

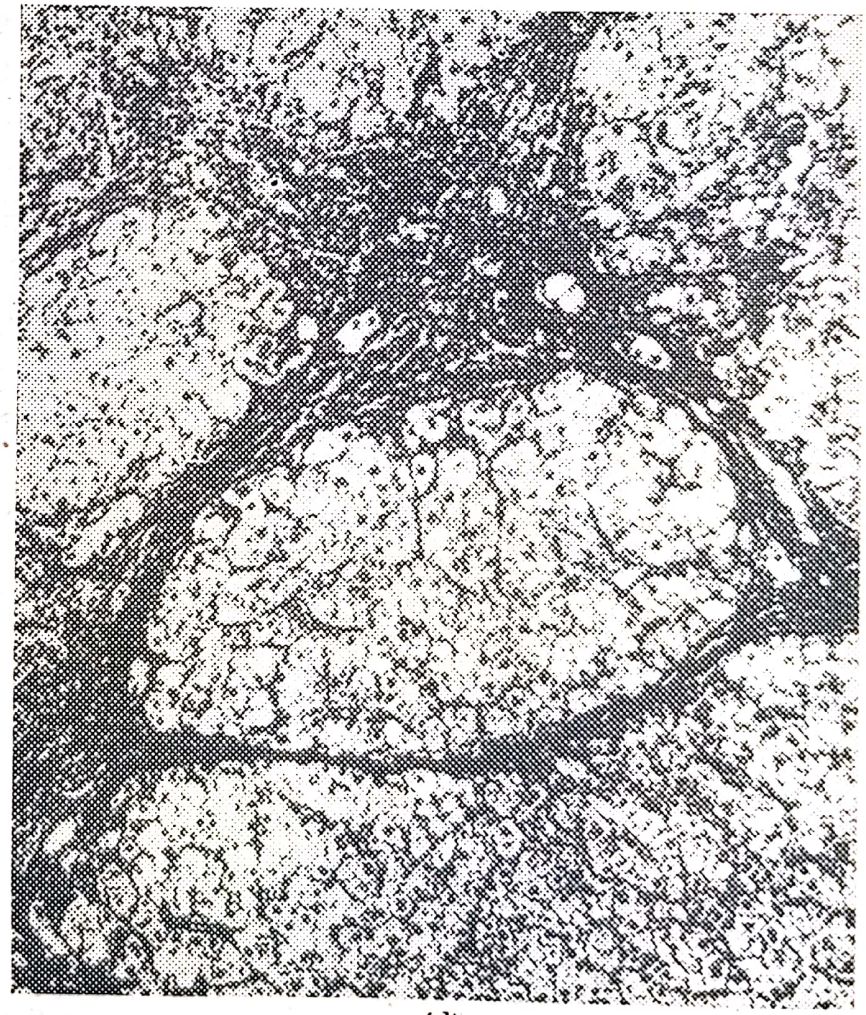
Scanned with OKEN Scanner



(b)



(c)



(d)

Fig. 29. a. — Ficat uman cu arhitectură normală fără fibroză pericentro-venuladă. Coloraţia tricrom ×400. (După Van Waes — Lieber).

b. — Biopsie hepatică de la un alcoolic: steatoză cu fibroză evidentă în jurul venei centrolobulare; lipsesc leziunile de hepatită. Coloraţia tricrom ×400.

c. — Hepatită alcoolică: fibroză care se extinde de la un spaţiu portal (jos în dr.) la o venă centrolobulară obliterată (sus în stg.). Coloraţia Masson ×96. (După Anthony şi col.).

d. — Ciroză hepatică alcoolică. (După Albot şi col.).

Scanned with OKEN Scanner

Fibrogeneza periferică ar fi caracteristică cazurilor de ciroză cu evoluție lentă. Ea se dezvoltă în spațiile porte de unde, ulterior, travee de țesut conjunctiv pătrund tot mai adînc în structura lobulară, confluînd în final cu focarele de scleroză centrolobulare. La nivelul lor se pot observa hepatocite izolate sau grupate înlănțuite de țesut fibros. Și în cazul acestui tip de fibrogeneză există aspecte neelucidate. Astfel, nu se cunosc încă nici modul cum se produce și nici factorii care angajează direcționarea fibrelor conjunctive. Este posibil ca fibroza care apare la periferie să aibă caracter de înlocuire, fiind precedată de necroze hepatocitare. Mai greu de abordat este problema multiplicării fibrelor conjunctive care se dezvoltă la distanță de periferia lobulului, respectiv între epiteliile hepatice și sinusoide. Cu timpul apar modificări în structura peretelui sinusoidal, în sensul unei transformări similare cu capilarul obișnuit. Este vorba de o leziune primară a sinusoidelor sau, mai de grabă, tot de o alterare inițială submicroscopică a hepatocitelor, care stimulează fibrogeneza cu repercusiuni asupra sinusoidelor. Sinusoidele capilarizate vor acționa ca niște scurtcircuite. În acest fel, aportul de sînge în sinusoidele învecinate va diminua, decelîndu-se concomitent și o suferință a hepatocitelor limitrofe care poate să meargă pînă la necrobioză. Tocmai aceste perturbări în irigația intralobulară, cu crearea unor diferențe locale în microcirculație, ar putea să constituie forțele principale care intervin în apariția și direcționarea proceselor restructurative [3]. Un rol în acest sens ar putea avea și miofibroblaștii (fibroblaștii contractili) care ar reprezenta forța contractilă activă în ficatul cirotic [132]. Restructurarea de tip nodular s-ar datora interacțiunii dintre expansiunea hepatică și contracția țesutului scleros cicatricial [22], (fig. 30).

În final, trebuie remarcat că alcoolul oferă — atît pentru experimentator cît și pentru clinician — posibilități vaste pentru studiul producerii cirozei hepatice, intoxicația cronică antrenînd multiple variante morfologice. În prezent, alături de „ciroza portală“ caracterizată prin noduli de regenerare relativ regulați, care se instalează în urma unui consum de alcool mode-

Scanned with OKEN Scanner

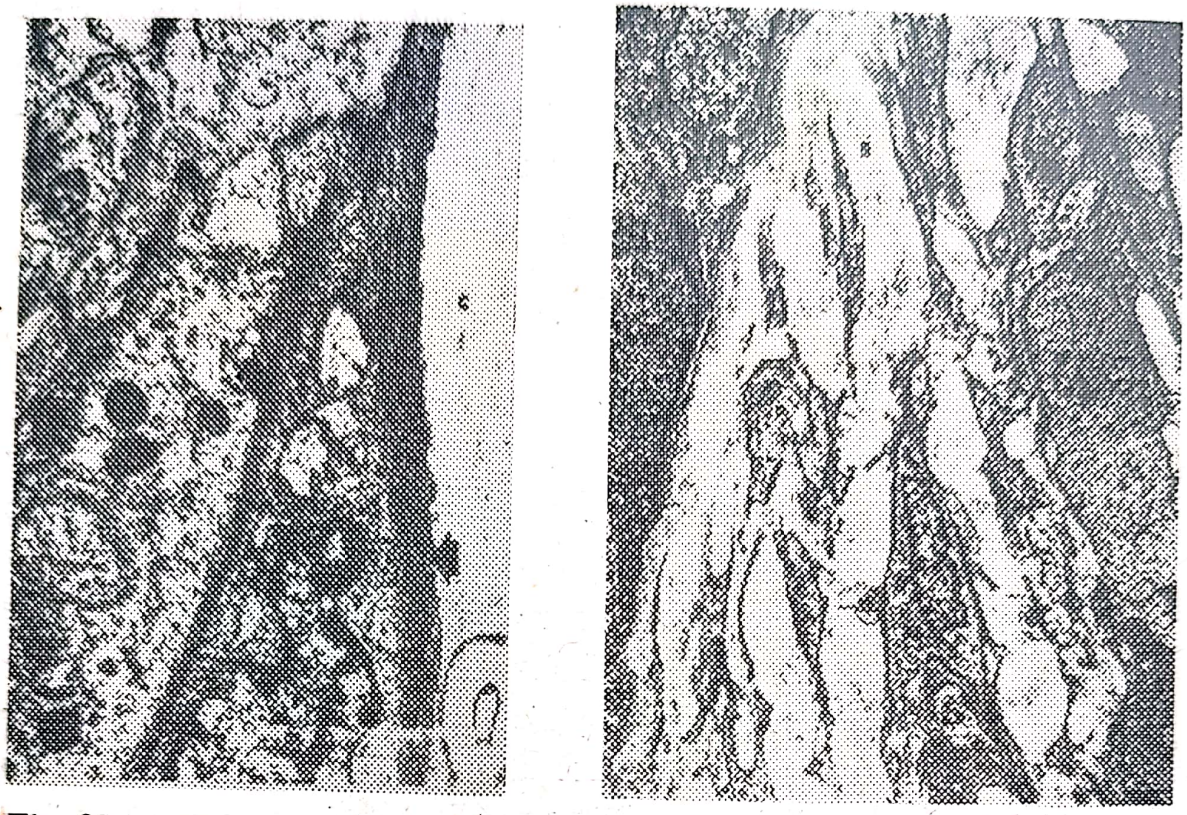


Fig. 30. a) Ciroză hepatică : bandă de țesut cicatricial dens (S) învecinată cu celule hepatice (L) și care conține miofibroblast (M) al cărui ax mare este paralel cu benzile de colagen. ×8 170. b) Miofibroblast : benzi înguste de microfilamente 60—80 Å (↗) cu corpi electron denși ; celula este înconjurată de colagen dens (c). ×35 500. (După Rudolph și col.).

rat dar permanent, se observă tot mai frecvent ciroza așa-zisă „netedă" bogată în țesut fibros, procesele regenerative fiind slab reprezentate [3]. Ar putea să existe o relație între această variantă morfologică și particularitățile consumului alcoolic actual.

4.2. ASPECTE MORFOLOGICE ALE FICATULUI ALCOOLIC

Leziunile hepatice induse de alcool, cu o gradație anumită și în diverse combinații, realizează cadre morfologice bine delimitate ce corespund, dealtfel, unei stadialități a hepatopatiei etanolice.

Scanned with OKEN Scanner

Confruntările pe plan morfologic, dintre aspectele endoscopice ale ficatului alcoolic și cele constatate la puncția-biopsie hepatică (histologic, histochimic și electronoptic) au dus la stabilirea următoarelor entități anatomice [9, 56] :

A. Steatoza hepatică sau încărcarea grasă simplă.

B. Hepatita alcoolică cu manifestări acute, subacute sau cronice.

C. Steatofibroza, o entitate prin excelență morfologică.

D. Ciroza hepatică alcoolică, cu sau fără hepatită alcoolică.

Înainte de descrierea acestor forme, se impun unele precizări referitor la explorarea morfologică.

Explorarea morfologică hepatică este aceea de la care se așteaptă elementul diagnostic decizional, cu consecințele prognostice și terapeutice ce decurg din acesta. Dar această explorare, mai ales atunci cînd se bazează pe o singură tehnică, nu este nici ea infailibilă [29]. Dificultățile sînt generate de mai mulți factori :

a) Asincronismele lezionale (lobulare) a căror incidență este mai mare în hepatopatia alcoolică decît în alte hepatopatii. O serie de studii [8, 77] relevă o interesare mai accentuată sau preponderentă la nivelul lobului stîng hepatic. Este evidentă, în aceste condiții, insuficiența puncției biopsii oarbe ; efectuarea laparoscopiei cu pbh țintită oferă avantaje evidente.

b) Riscul afirmării unui diagnostic morfologic doar prin examinarea unui minuscul fragment (1/50 000 parte din ficat) obținut la pbh oarbă. S-au pus la îndoială chiar unele studii de hepatologie, efectuate de personalități cu autoritate, în baza acestei examinări.

c) Unele similitudini morfologice care generează dificultăți în recunoașterea hepatopatiei alcoolice de alte hepatopatii, îndeosebi în cazul hepatitei alcoolice cronice.

De aci, necesitatea confruntării diferitelor tehnici morfologice. Bianchi [23] atrage atenția asupra a trei principii de care trebuie să se țină cont :

Scanned with OKEN Scanner

— tehnică histopatologică impecabilă ;
— patologist competent și interesat ;
— dialog strîns între patologist și clinician.

Elemente morfologice se obțin și prin unele tehnici neinvazive : izotopice (scintigrafia) sau ultrasonografice (echotomografia). Dar valoarea lor în ficatul alcoolic, afecțiune difuză și cvasiomogenă, este inferioară explorării endohistologice [8].

Referitor la aportul laparoscopiei, este de subliniat valoarea sa în diagnosticul hepatitei alcoolice și steatofibrozei, precum și depistarea precoce a hipertensiunii portale. Prin vizualizarea a 70—80% din suprafața ficatului putem intui mai bine stadiile hepatopatiei etanolice [6, 97]. Studiul lui Heit și col. [61] confirmă existența unei bune corelații între aspectul endoscopic și tabloul histologic. La toate cazurile cu gropițe și/sau ondulații ale suprafeței hepatice fără noduli, la biopsie s-a constatat fibroză fără ciroză ; este cazul steatofibrozei, diagnostic — prin excelență — endoscopic (în aceste cazuri pbh oarbă oferă discordanțe : Kiyonaga [70]).

Ficatul roșu cu neovascularizația suprafeței corespunde unor modificări necro-inflamatorii la biopsie. Confruntarea cu splenoportografia izotopică [7] a relevat valoarea endoscopiei în detectarea precoce a șunturilor porto-sistemice. Dilatația vaselor limfatice de suprafață („lymphatic blebs") pledează pentru ciroza ascitogenă.

Examenul histologic, realizat pe materialul obținut prin puncție-biopsie țintită, continuă să dețină prioritatea în delimitarea diverselor entități ale hepatopatiei alcoolice [24, 139, 144].

Folosirea tehnicilor de histochimie și microscopie electronică poate aduce un aport important în diagnosticul precoce al lezării hepatice alcoolice, ca și unele elemente cu valoare predictivă asupra modalității evolutive a hepatopatiei etanolice. Se adaugă anumite informații referitor la morfogeneza leziunilor hepatocelulare alcoolice. În plus, aplicarea tehnicilor moderne de morfometrie și stereologie (Johnes-Schmucker),

Scanned with OKEN Scanner

permit estimări cantitative a volumului și/sau ariilor de suprafață ale celulelor și organitelor constituente. Alterații în abundența organitelor și/sau distribuția lor se însoțesc adesea de modificări în funcție ; unele modificări structurale specifice pot precede alterările funcționale detectabile prin metode biochimice.

Prin microscopia electronică scintigrafică (scanning electron microscopy) se realizează o viziune tridimensională a suprafeței celulei.

Redăm în continuare aspectele morfologice rezultate din explorarea complexă, caracteristice formelor particulare ale hepatopatiei alcoolice.

4.2.1. STEATOZA HEPATICĂ

a) **Laparascopic.** Endoscopic, ficatul gras apare mărit ca volum cu reperele anatomice păstrate. Suprafața este perfect netedă. În funcție de gradul încărcării grase constatăm păstrarea (steatoză moderată) sau ștergerea (steatoză marcată) desenului lobular. Și culoarea ficatului este dependentă de gradul steatozei : roz-portocalie în steatoza moderată, devine evident gălbuie în steatoza avansată, cînd se pot constata și mici chiste grăsoase pe suprafața ficatului (fig. 31). Uneori, prezența de conjunctiv (îngroșare capsulară), dispus linear sau reticular, dă falsa imagine de aspect pestriț. Laparoscopia oferă posibilitatea efectuării pbh țintită, prin care se obține de regulă un fragment „abundent", la care impresionează culoarea palidă-gălbuie a structurilor.

b) **Histologic.** Modificările interesează aproape exclusiv parenchimul. La nivelul hepatoepiteliilor se descriu mai multe tipuri de leziuni care de obicei coexistă, pe prim plan situîndu-se încărcarea grasă hepatocitară, în grade variabile.

1. Clarificarea celulară (G. Albot) sau intumescența clară apare ca urmare a diminuării glicogenului și ribonucleoprotei-

Scanned with OKEN Scanner

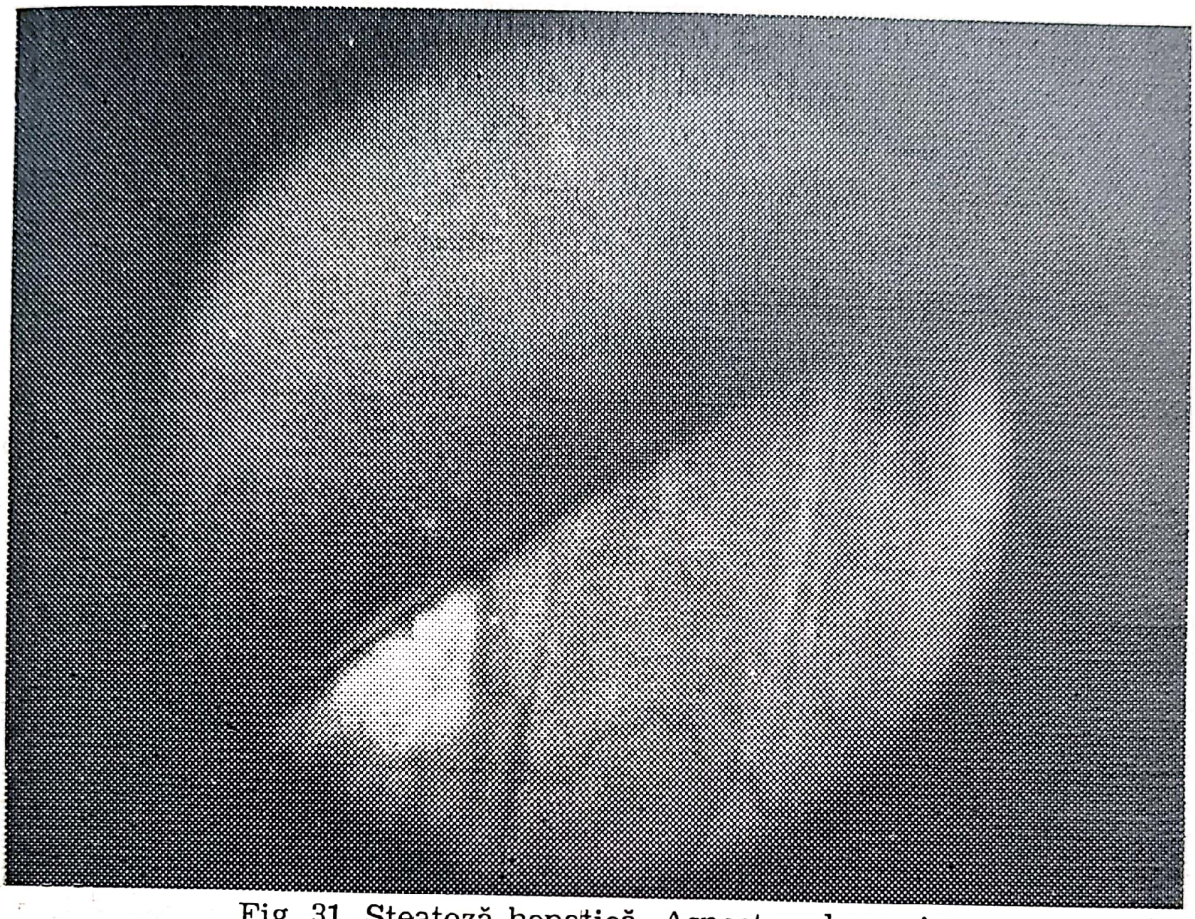


Fig. 31. Steatoză hepatică. Aspect endoscopic.

nelor. Hepatocitele apar voluminoase și clare, comprimînd sinusoidele al căror lumen este virtual.

2. Încărcarea grasă se prezintă sub formă de picături mici sau mari de grăsime în citoplasma hepato-epiteliilor, pe care adesea o dislocă în întregime. Pe secțiune, la coloratia cu hematoxilin-eozină, rezultă un aspect asemănător cu șwaițerul („Swiss cheese" [137]).

Se apreciază atît gradul încărcării grase, cît și distribuția sa.

Referitor la gradul steatozei, acesta vizează conținutul lipidic al hepatocitului și procentul de hepatocite încărcare gras în lobulul hepatic.

De încărcare grasă hepatocitară vorbim cînd conținutul în lipide depășește 5%. Aceasta poate fi mică (10—15%), moderată (20—25%) sau mare (peste 30%). Se discută și termenii de încărcare grasă simplă, pentru cea moderată care nu alterează profund structurile celulare, în opoziție cu distrofia grasă în

care excesul lipidic antrenează disoluția organitelor celulare. Sînt situații cînd conținutul lipidic hepatocitar depășește de 25 ori pe cel normal. Uneori confluează mai multe hepatocite, astfel de celule realizînd veritabile „chiste grăsoase" [12]. În acest sens, steatoza se prezintă sub două forme morfologice [100] :

— macroveziculară, în care grăsimea formează o singură globulă intracelulară, producînd grade variabile de compresiune care deplasează citoplasma și nucleul la periferia celulei ;

— microveziculară, în care grăsimea formează numeroase picături, uneori dispuse în jurul nucleului, alteori dispuse la un pol al celulei. Aceasta din urmă este forma mai frecvent întîlnită.

Tot cantitativ, încărcarea grasă poate interesa un număr variabil al hepatocitelor lobulare, între 10 și 75%. De steatoză unii vorbesc doar atunci cînd încărcarea grasă interesează aproximativ 50% din hepatocite (fig. 32).

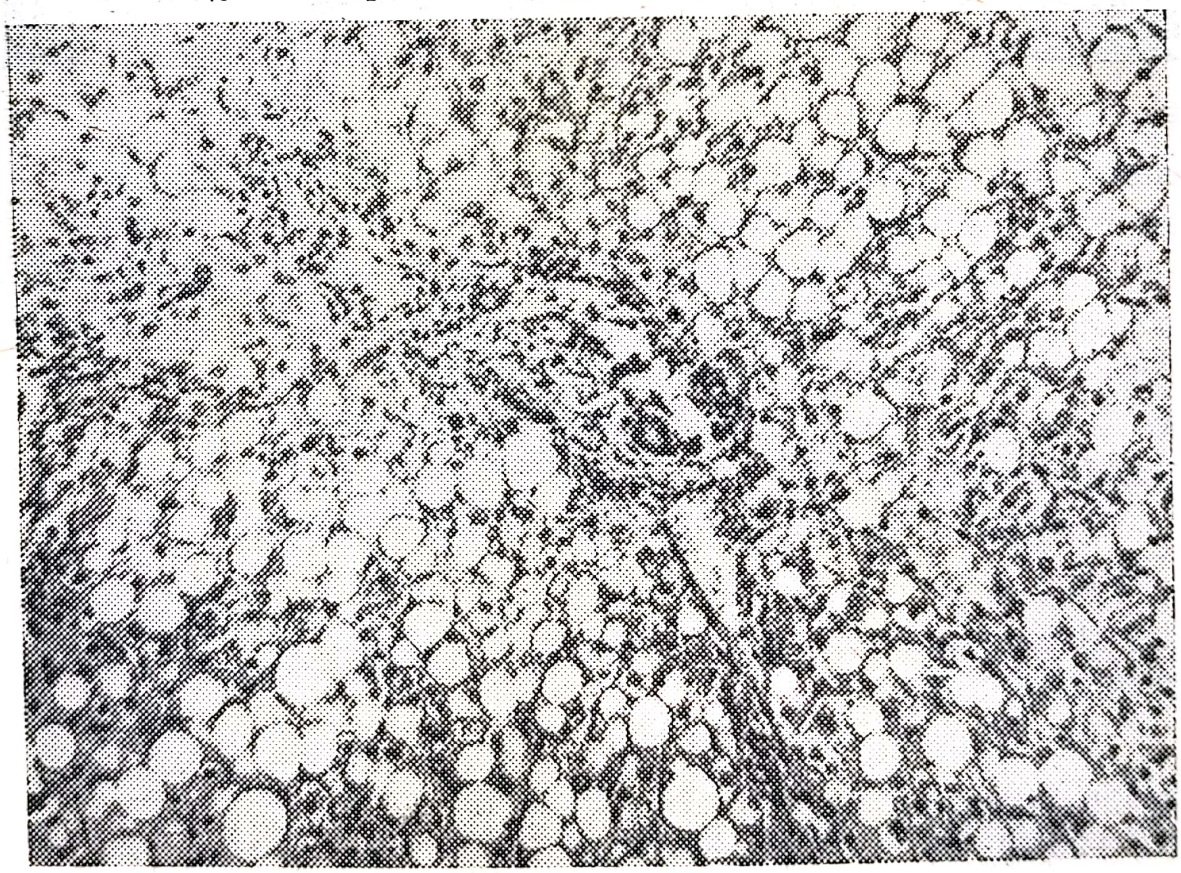


Fig. 32. Steatoză hepatică avansată, ce interesează întreg lobulul (peste 50% din hepatocite), cu discret infiltrat inflamator intertrabecular și portal. HE×120.

Scanned with OKEN Scanner

Referitor la distribuția steatozei, element cu valoare etiologică, în cazul naturii alcoolice aceasta are o topografie pericentro-lobulară și medio-lobulară (fig. 33), reprezentînd zona periferică a acinului hepatic unde există o rată scăzută a metabolismului oxidativ [45, 53]. În atingerile severe distribuția este difuză, greu de deosebit de steatozele din alte boli [35, 124].

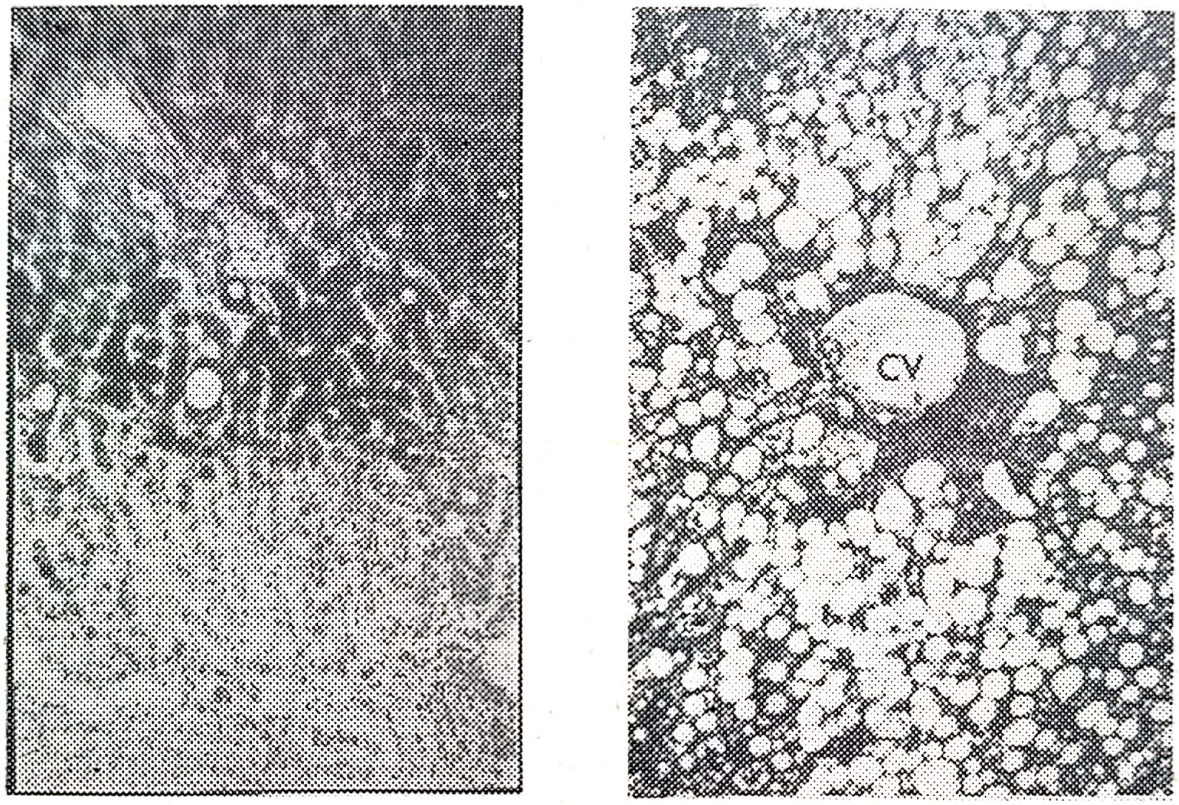


Fig. 33. a. Ficat de babuin după un consum alcoolic de 6 luni : steatoză severă centro și mediolobulară ; chiste grăsoase, început de scleroză hialină în jurul venei centrolobulare (CV) HE×150. (După Rubin și Lieber). b. Aspect similar, privind distribuția steatozei, la om.

Deși în steatoza pură nu există reacție mezenchimală, pe alocuri se poate remarca discret infiltrat în spațiile porte și intralobular. În schimb, la unele cazuri se pot constata aspecte de scleroză perivenulară. În 1971, Christoffersen și col. [30] descriu *lipogranulomul :* componentă inflamatorie focală în steatoză. El variază de la agregate neregulate de limfocite și macrofage, ocazional plasmocite și eozinofile și rar neutrofile, ce înconjură o picătură de grăsime extracelulară, pînă la agregate focale mari de celule inflamatorii similare ce conțin macrofage, lipofage și celule epiteloide multinucleate. Cînd lipogra-

Scanned with OKEN Scanner

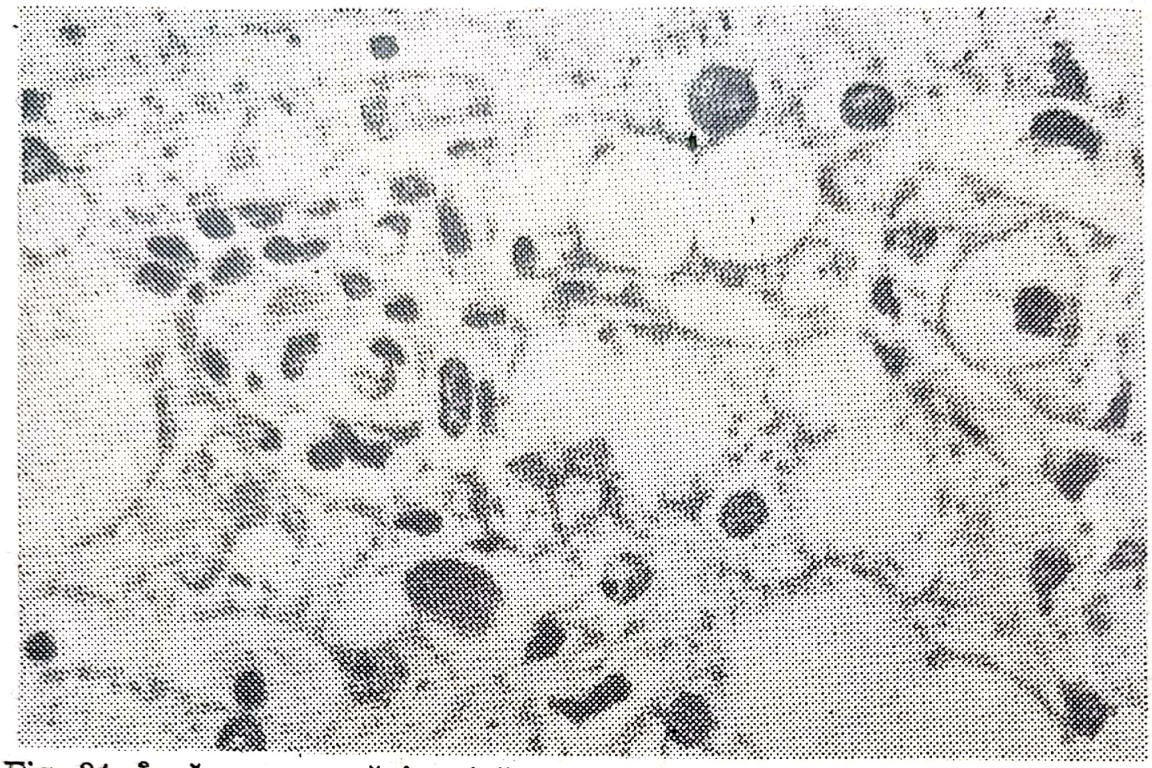


Fig. 34. Încărcare grasă în picătură mare cu necroze celulare izolate și omogene ; granulom macrofagic rezorbtiv și mitoză reparativă. HE×1 500.

nulomul este mare se produce condensarea unor fibre de reticulină și dezvoltarea de țesut fibros (fig. 34).

c) **Histochimic.** Se evidențiază natura lipidelor acumulate în hepatocit, predominante fiind trigliceridele (colorația Herxheimer) și mai puțin lipidele complexe (colorația Sudan), (fig. 35).

În funcție de gradul încărcării/distrofiei grase se remarcă modificări cantitative ale glicogenului : în general abundent, fin-granular, periportal și mediolobular ; alteori granule mai grosolane „în crustă" dispuse mediolobular.

Modificări minore ale ribonucleinelor (col. Brachet), îndeosebi la cazurile cu distrofie grasă, ca și a mucopolizaharidelor neutre (col. PAS-bleu Alcian). Uneori cu această din urmă colorație se poate evidenția o îngroșare a membranei bazale a sinusurilor, element predictiv important pentru debutul sclerozei perivenulare.

d) **Electronoptic.** Pe prim plan se situează alterările mitocondriale și ale reticulului endoplasmatic neted. Se constată mărirea în volum a mitocondriilor (megamitocondrii) cu dispa-

Scanned with OKEN Scanner

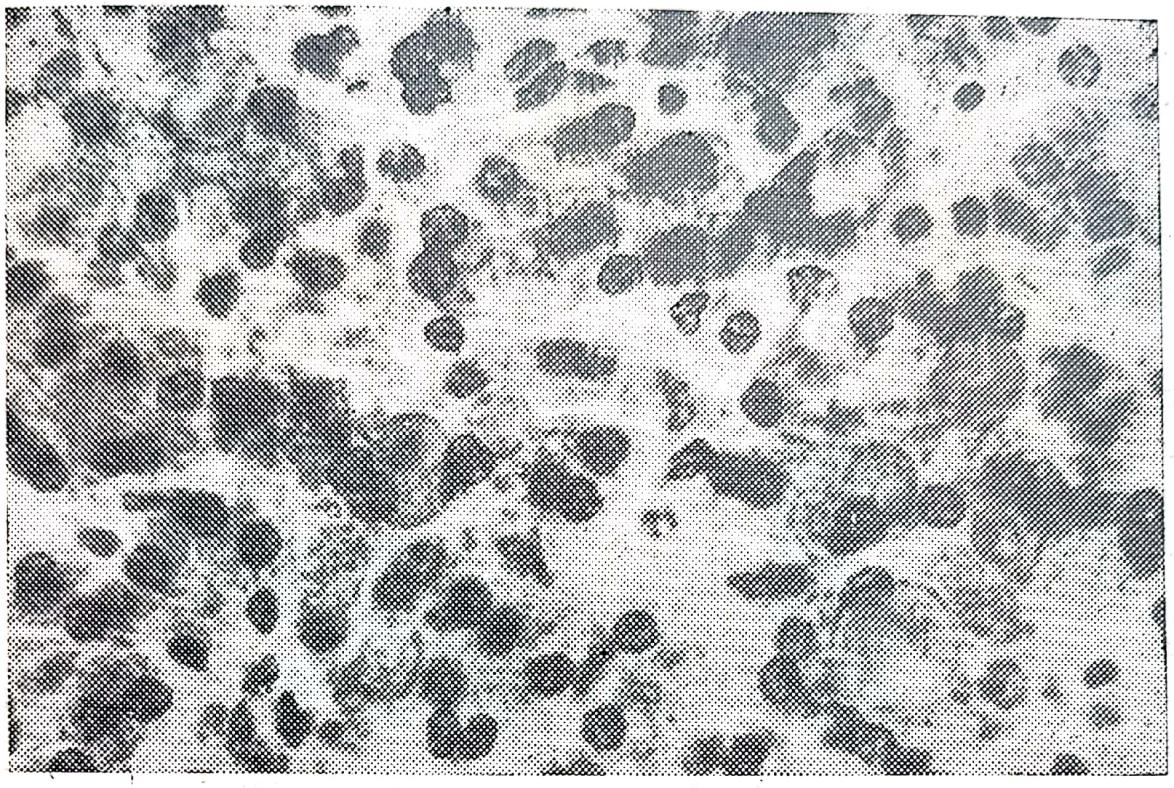


Fig. 35. Steatoză hepatică. Trigliceride sub formă de mari picături în majoritatea hepatocitelor. Col. Herxheimer×250.

Fig. 36. Steatoză hepatică : mitocondrioză și vacuolizare a reticulului endoplasmatic neted. M.E.×22 000.

Scanned with OKEN Scanner

rița cristelor, uneori apariția de incluziuni paracristaline în locul matricei granulare. În ceea ce privește creșterea volumului mitocondrial, este posibil ca această creștere să fie legată de mediul intracelular, cel puțin o parte, întrucît nu se observă decît o mică creștere a proteinelor mitocondriale totale [25], (fig. 36).

Reticulul endoplasmatic neted este hipertrofiat dar prezintă numeroase vacuole, iar reticulul rugos prezintă o rărire a ribozomilor. Creșterea cu 32% a reticulului total, datorită unei creșteri cu 47% a RE neted, în timp ce RE granular este puțin diminuat (—15%), este în acord cu creșterea proteinelor microsomale, îndeosebi a MEOS și a enzimelor ce metabolizează medicamentele [117].

Se remarcă prezența picăturilor de grăsime în citoplasmă și (rar) nucleul hepatocitelor. În unele cazuri, independent de gradul steatozei, apar fascicule de fibre colagene dispuse interhepatocitar, în jurul unui fibroblast, mai ales pericentrolobular (fig. 37).

Hayashi și col. [60] pun în evidență lipolizozomii ce se deosebesc de globulele de lipide prin faptul că au o membrană limitantă, prezența unei condensări de material electron dens la poli și existența unei activități fosfatazice active. Prezența lor este corelată cu un defect biochimic în acid lipază.

4.2.2. HEPATITA ALCOOLICĂ

Descrierea leziunii morfologice de hepatită alcoolică datează din 1961 [16, 142], cunoscută și sub denumirea de steatonecroză inflamatorie [152].

Aspectele morfologice sînt diferite, în raport cu forma evolutivă, avînd ca element comun prezența concomitentă a leziunilor parenchimatoase și a celor mezenchimale [31]. După datele recente, furnizate de Mc Sween și Grupul internațional de

Scanned with OKEN Scanner

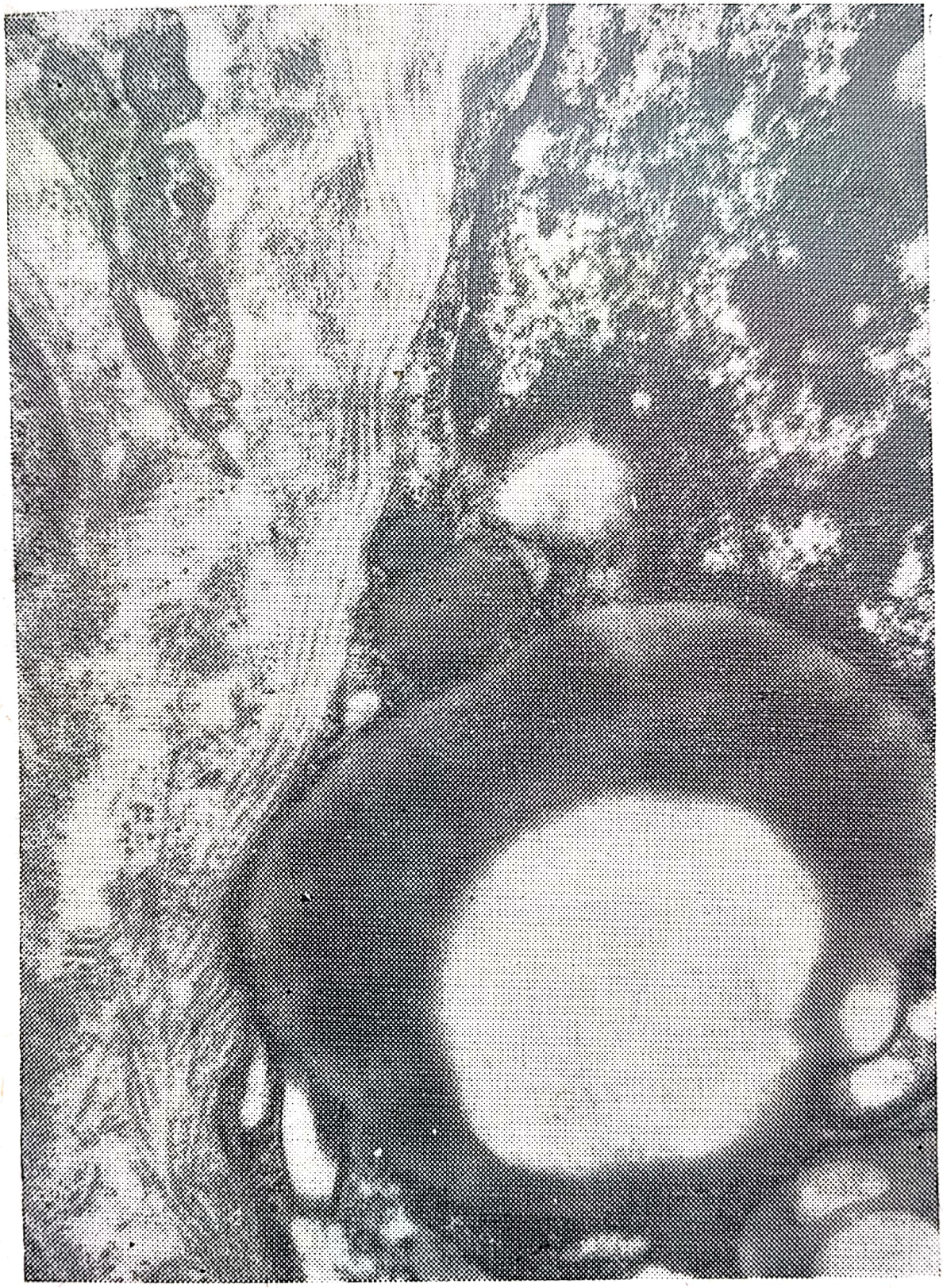


Fig. 37. Steatoză hepatică : picături de grăsime care comprimă și deformează nucleul hepatocitului ; în vecinătatea hepatocitului proliferare de fibre colagene. M.E. × 30 000.

Scanned with OKEN Scanner

studii al bolii hepatice alcoolice [100], tabloul morfologic cuprinde elemente :

a) Obligatorii pentru diagnostic :

— leziuni celulare : degenerescența balonizantă ; se poate adăuga necroza hepatocitelor și prezența corpilor Mallory (diagnosticul poate fi pus și în absența lor) ;

— infiltratul inflamator celular ; de obicei predomină neutrofilele ;

— fibroza pericelulară, ce realizează aspectul în zăbrele de sîrmă („Chiken-wire") ; distribuție perivenulară.

b) Comune, dar neobligatorii :

— steatoză, depinde de consumul recent de alcool ;
— bridging necrosis, în cazurile floride, avansate ;
— proliferări biliductulare ;
— fibroza venei hepatice ;
— corpi acidofili ;
— hepatocite granulare oxifile ;
— mitocondrii gigante ;
— colestază.

4.2.2.1. HEPATITA ALCOOLICĂ ACUTĂ

a) **Laparoscopic.** Ficatul apare moderat mărit în volum, de culoare roșu aprins, cu desemnul lobular șters ; suprafață perfect netedă prezintă pe alocuri depozite de fibrină. În cazul colestazei, puncte verzui pe suprafața ficatului (fig. 38).

b) **Histologic.** Se constată un polimorfism lezional hepatocelular : hepatoepitelii cu intumescență și distrofie granulară și grasă (moderată) centro și panlobulară, necroze focale. În hepatita acută fulminantă necroza hepatocitară este extinsă, realizînd veritabile colapsuri celulare [58].

Scanned with OKEN Scanner

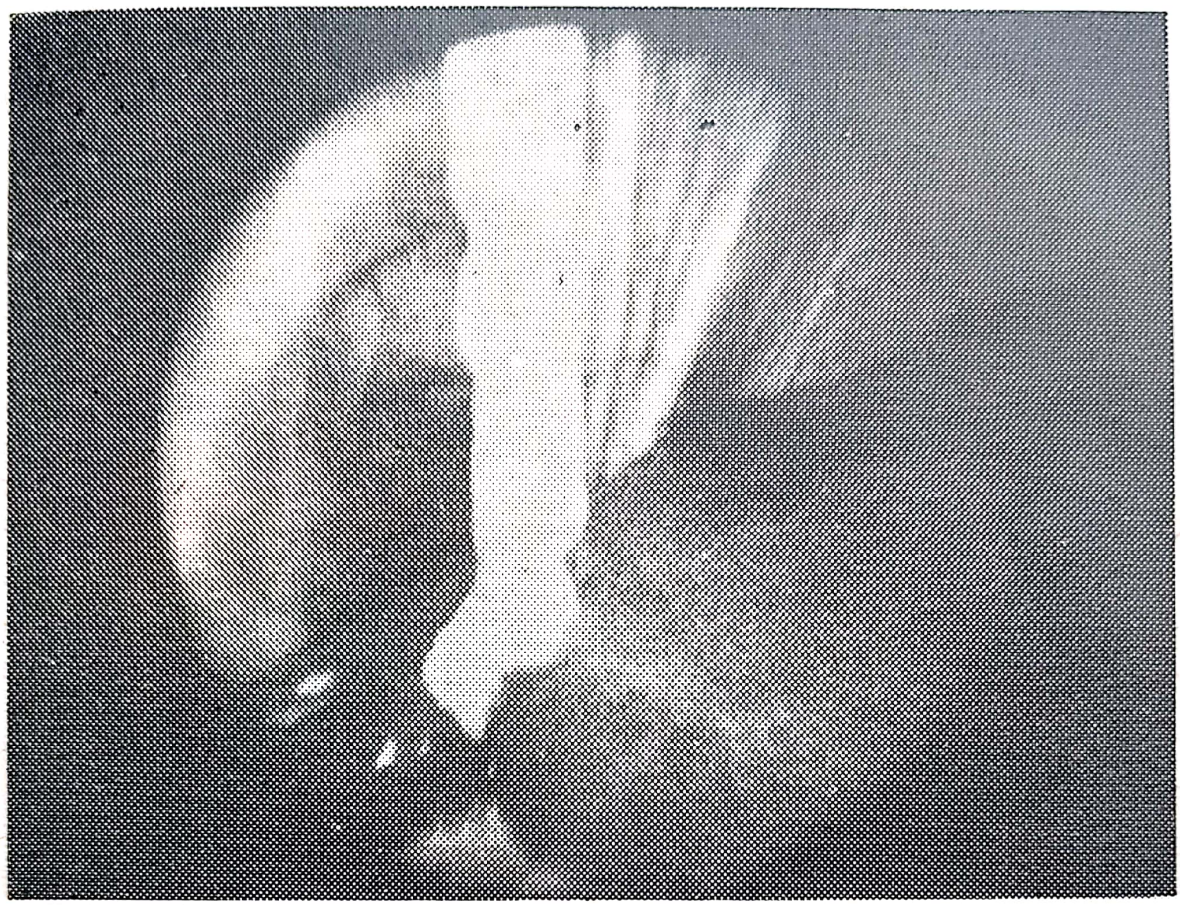


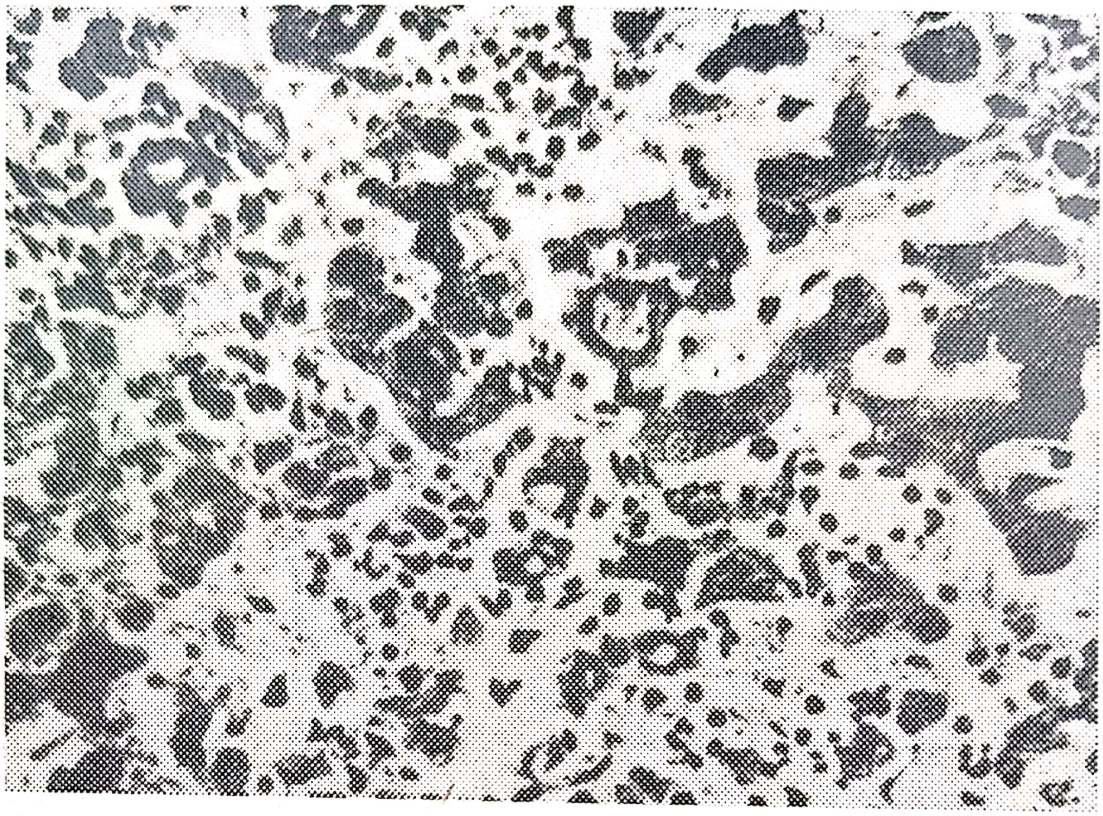
Fig. 38. Hepatită alcoolică acută. Aspect endoscopic.

Ca element de specificitate al leziunii hepatice alcoolice este prezența în hepatocitele alterate a hialinului alcoolic (figura 39) din păcate semnalat doar la aproximativ 25% din cazuri [111, 148] ; uneori se prezintă sub formă de mici bile hialine eozinofile („Zytoplasma Kugeln-Winkler), de regulă mai mici ca nucleul și identificați ca megamitocondrii. Alții [136] îl corelează cu benzile concentrice ale RE neted în exces, observate electronoptic ; structura sa fibrilară neregulată se schimbă cu timpul și suferă o evoluție resorbtivă, sugerînd rolul său cauzal specific în producerea fibrozei și cirozei. Uneori corpii Mallory pot fi exorcizați prin leziunea hepatocitelor și apar în celulele Kupffer.

Se mai constată pigment biliar în hepatocitele periportobiliare, precum și prezența corpilor Berg cu aspect aglutinat [9].

Aceasta este mai pregnant în forma de hepatită alcoolică cu colestază prelungită [21].

Scanned with OKEN Scanner



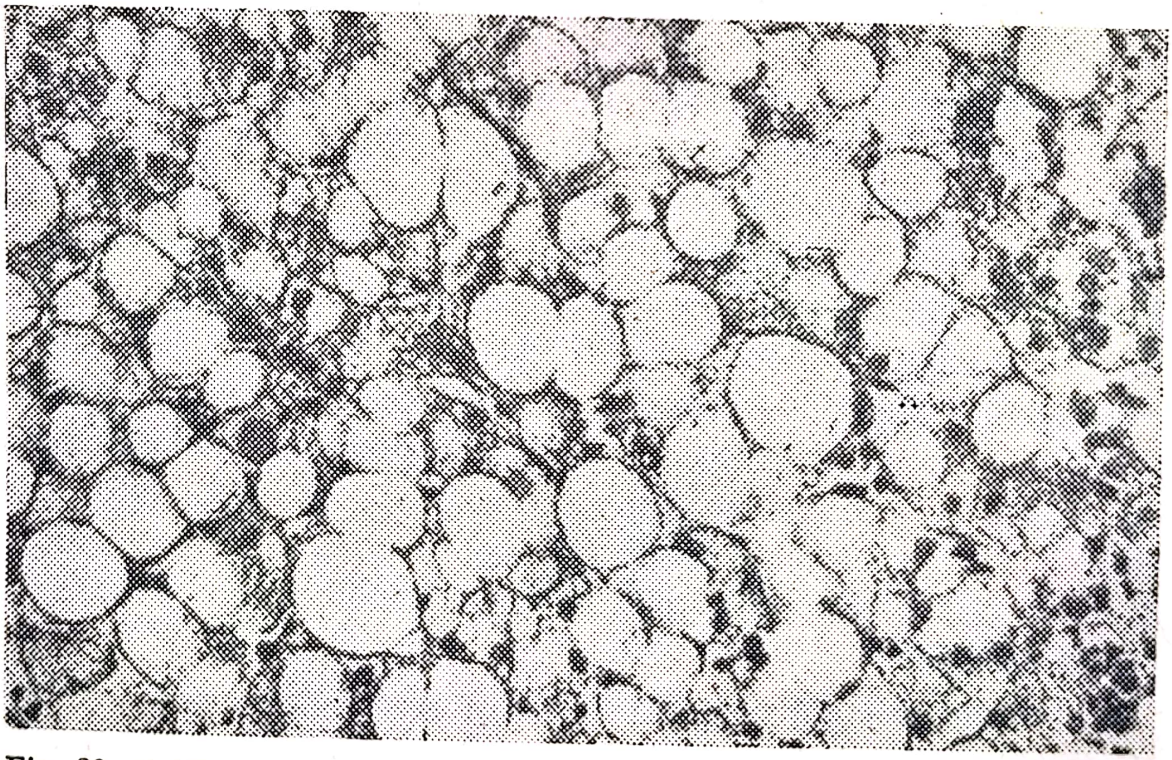


Fig. 39. a) Hepatita alcoolică cu necroză hepatocitară, infiltrație cu polimorfonucleare și hialin Mallory (↗) HE×430. (După Morgan). b) Hepatita alcoolică acută : steatoză hepatocitară marcantă, pericentrolobulară, corpi hialini Mallory, infiltrat inflamator intralobular. HE×240.

Scanned with OKEN Scanner

Prezența infiltratului inflamator polimorfonuclear intralobular, în jurul focarelor de necroză, reprezintă un aspect caracteristic al hepatitei alcoolice acute [71]. Uneori, cînd episodul acut survine pe un fond cronic, se poate constata și infiltrat rotundo-celular portal și/sau intralobular (fig. 40).

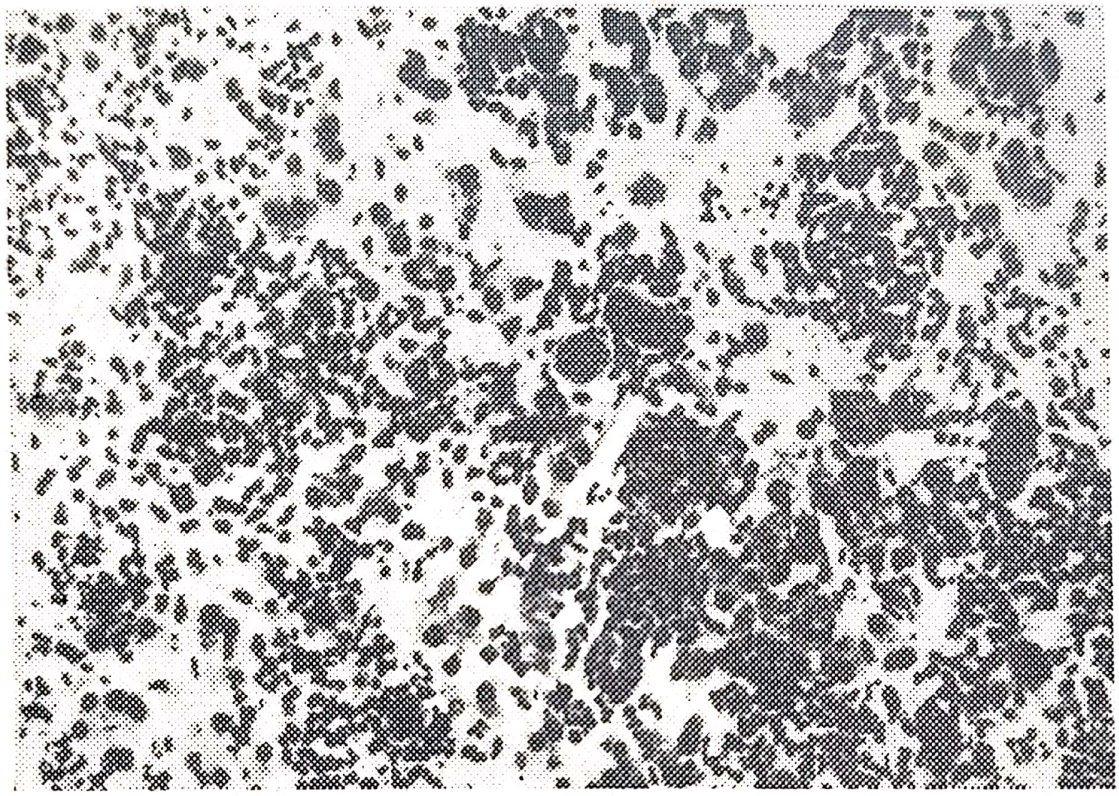


Fig. 40. Hepatită alcoolică. Hepatocitele care conțin hialin alcoolic (ca și hialinul eliberat din acestea — dr. sus) sînt înconjurate de infiltrat leucocitar masiv. HE×57. (După Thaler).

c) **Histochimic.** Se remarcă prezența de material pironinofil aglutinat perinuclear (distrofie hidroprotidică), (fig. 41), și glicogen foarte abundent — compact — în celulele cu nuclei picnotici.

Celulele Kupffer sînt hipertrofiate, cu citoplasma slab PAS pozitivă și maximă alcianofilie în nuclei cu prezența corpilor biliari.

d) **Electronoptic.** Alterări mitocondriale similare celor din steatoză plus „explozii" mitocondriale; cisternele reticulului endoplasmatic neted apar mult dilatate și degranularea suprafeței RE rugos. În pereții capilarelor sinusoide se găsesc polimorfonucleare. Un aspect particular, distinct de necroză

Scanned with OKEN Scanner

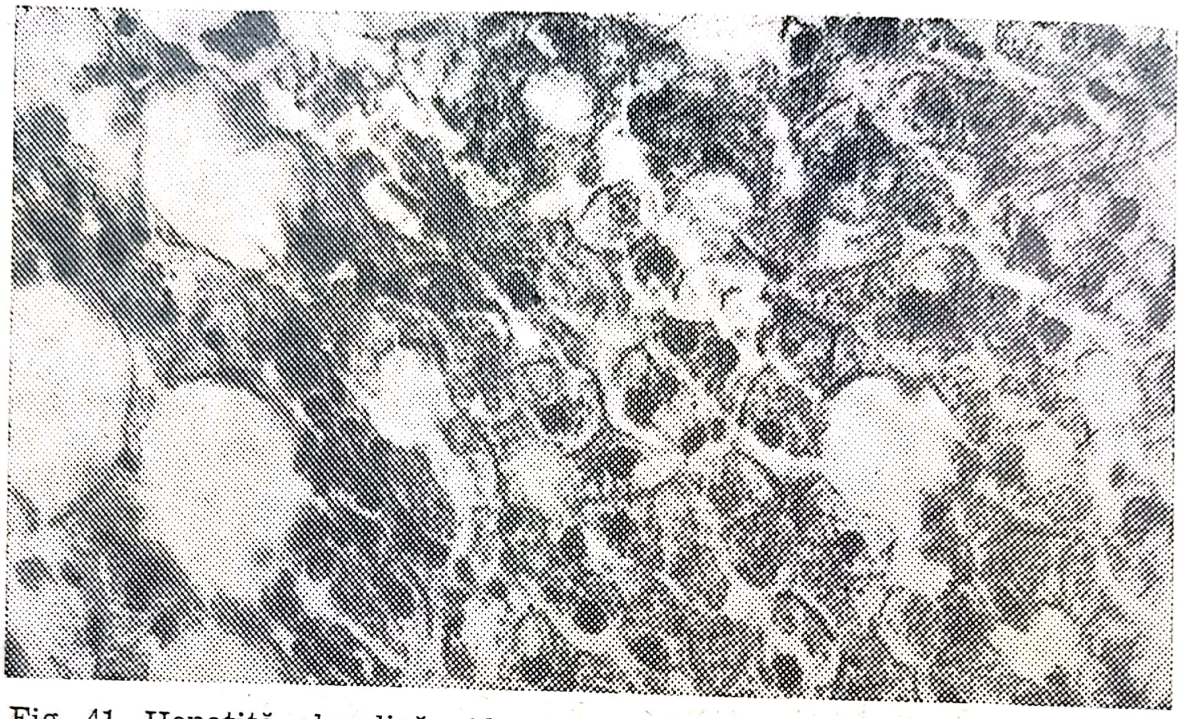


Fig. 41. Hepatită alcoolică. Alterări ale ergastoplasmei : ARN citoplasmic dispus în picături perinucleare. Coloraţia Brachet×250.

hialină sclerozantă acută, a descris Uchida şi col. [149] la pacienţii cu hepatită alcoolică : degenerescenţa spumoasă alcoolică. S-au descris următoarele modificări :

a) **Histologic.** Degenerare spumoasă şi balonizare marcată a hepatocitelor, colestază şi colagenizare perivenulară intrasinusoidală difuză ; reacţie inflamatorie minimă în parenchim ; mici focare de hepatocite degenerate sînt înlocuite cu histiocite pigmentare ; variabilă exudaţie neutrofilă portală, proliferare biliductulară şi fibroză portală ; grade variabile de steatoză în picături mari ; hialin alcoolic puţin sau absent.

b) **Histochimic.** În celulele spumoase se constată o activitate scăzută a gluco-6-fosfatazei şi succindehidrogenazei cu creşterea activităţii gama-glutamil-transferazei la suprafaţa celulară.

c) **Electronoptic.** În hepatocitele spumoase se constată steatoză multiveziculară conţinînd organele — reticul endoplasmatic neted şi rugos, aparat Golgi şi mitocondrii care sînt mult diminuate sau sever alterate. Suprafaţa celulară este plată şi dezorganizată (fig. 42).

Scanned with OKEN Scanner

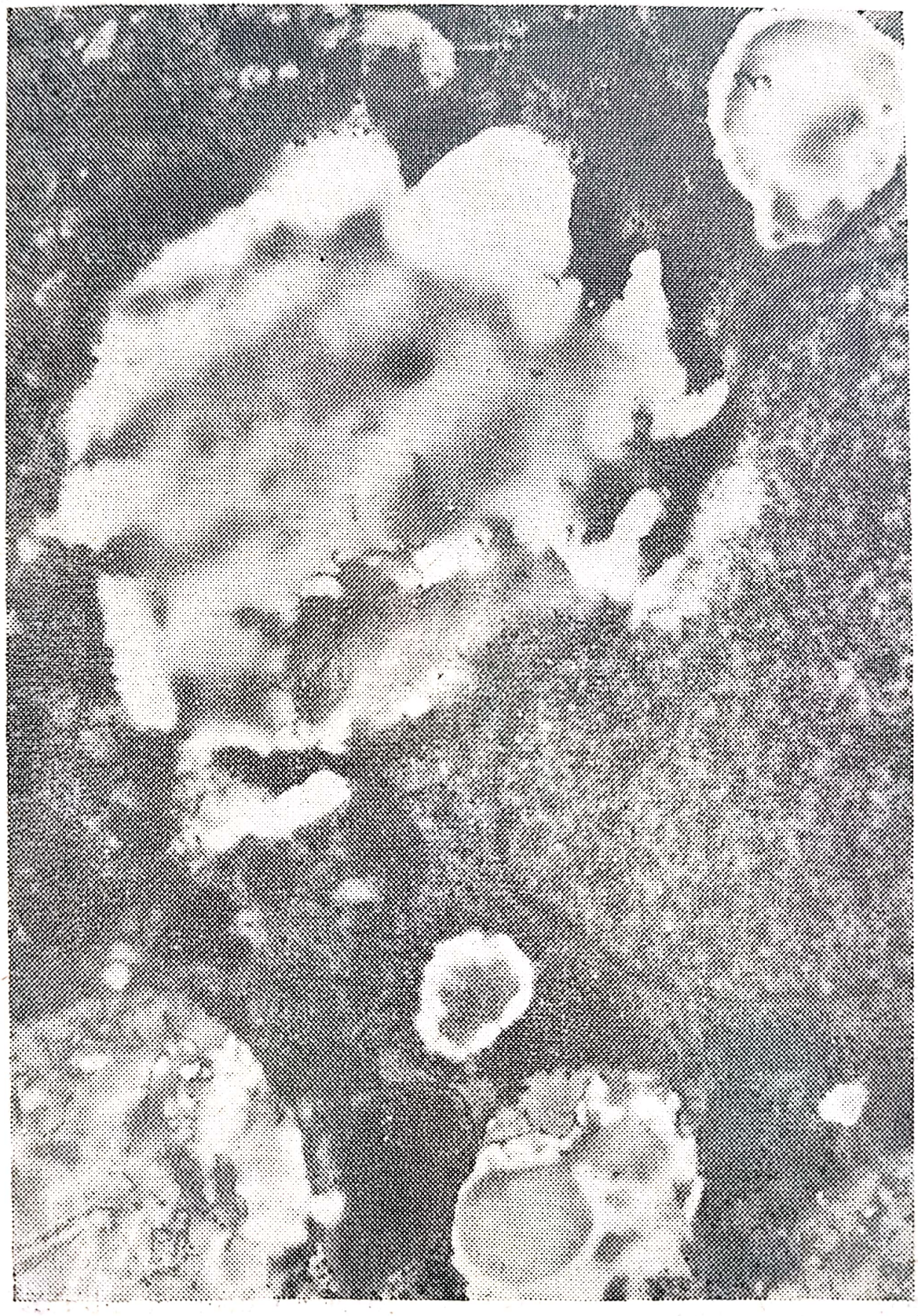


Fig. 42. Numeroase vacuole lipidice intrahepatocitare, frecvenți lizozomi, zone de alterare a membranei nucleare. M.E. ×10 000.

Scanned with OKEN Scanner

a) **Laparoscopic.** Ficatul apare mărit ca volum, de culoare roz-portocalie, cu suprafața granular-grunzoasă, pe alocuri pestriț-șagrinat ; îngroșare capsulară și prezența unor depresiuni, înfundări pe suprafața ficatului, mai ales unilobular (lob stîng), (colapsuri celulare ?) ; capsula discret vascularizată cu vase de neoformație ; splenomegalie moderată (fig. 43).

Fig. 43. Hepatită alcoolică subacută. Aspect endoscopic.

b) **Histologic.** Alterări parenchimatoase extinse : distrofie hidro-protidică accentuată, cu necroze unicelulare și în microfocare, foarte frecvente picnoze nucleare ; steatoză masivă, uneori veritabile pseudochiste lipidice (rezultatul fuziunii mai multor vacuole limitate prin hepatocite dispuse în coroană la periferia sa ; stază biliară sub formă de granule pigmentare intrahepatocitare [48] ; semne de regenerare ; masiv infiltrat inflamator limfoplasmocitar cu caracter invaziv porto-centrolobular ; fibroză masivă invazivă cu neoformație de canalicule biliare (fig. 44, 45).

Un grad extrem de necroză centrolobulară, așa-zisa „necroză hialină sclerozantă“ (descrisă de Edmonson și col., 1963), este rezultatul unei mari extinderi a distrugerii hepatocitelor dispuse perivenular. Leziunea apare ca o arie omogenă celulară confluentă, relativ neregulată, în care există un infiltrat celular mixt cu rare agregate de macrofage ce conțin pigment.

Scanned with OKEN Scanner

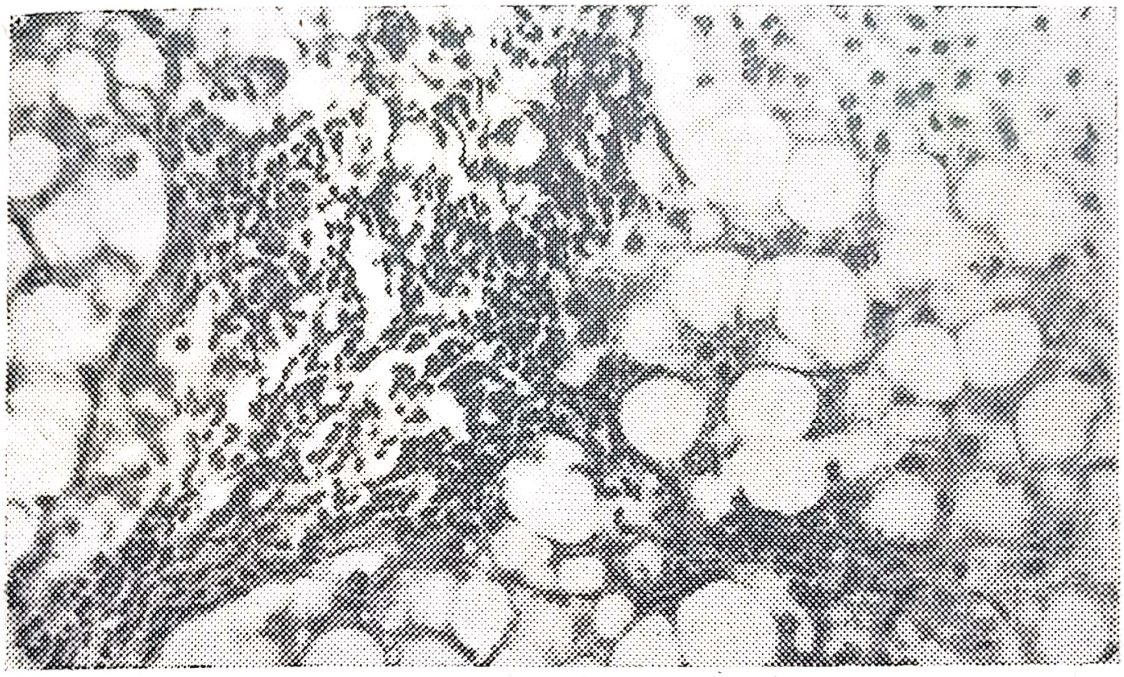


Fig. 44. Hepatită alcoolică subacută. Coexistența leziunilor parenchimatoase (steatoza și necroza) cu cele mezenchimale (infiltrat intralobular și portal). HE×240.

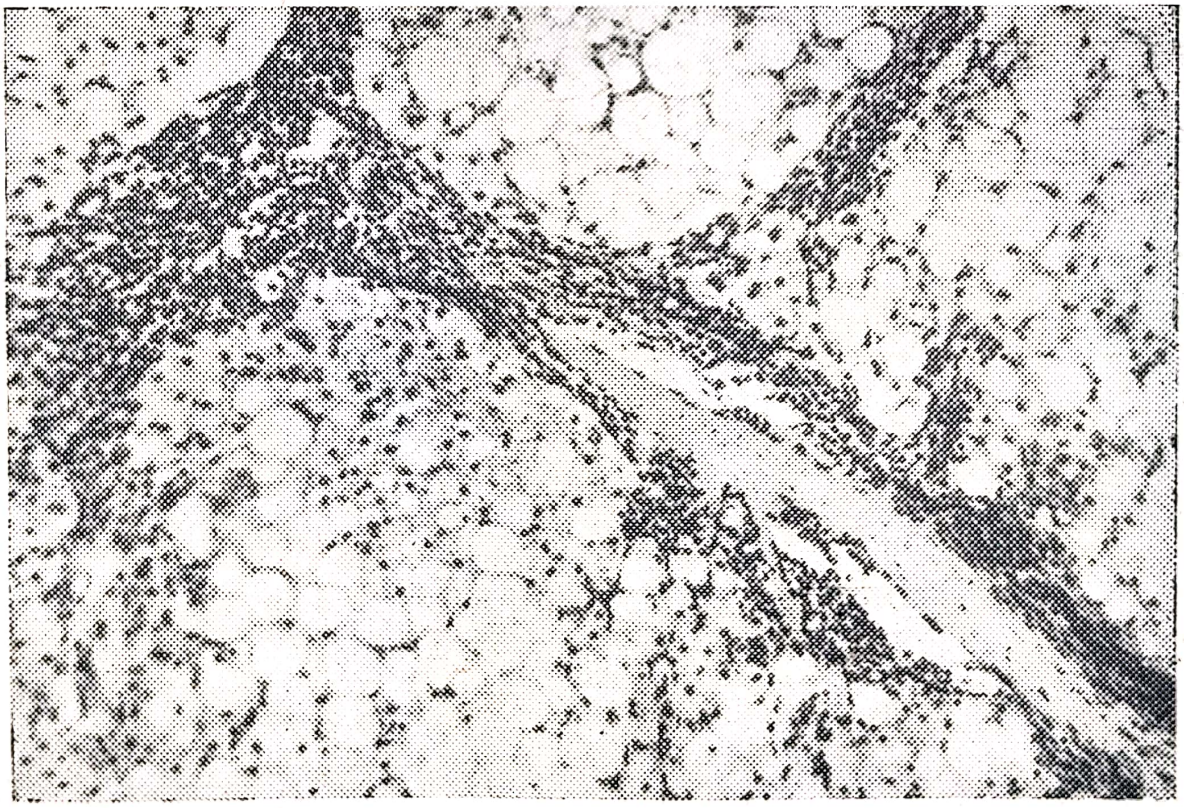


Fig. 45. Hepatită alcoolică subacută. Steatoză masivă cu formare de pseudochiste lipidice, necroze hepatocitare în microfocare. Spațiile porte lărgite cu bogat infiltrat inflamator cu tendință extensivă porto-portală și portocentrolobulară. HE×120

Scanned with OKEN Scanner

În jurul acestor arii de scleroză se constată procesul de hepatită alcoolică.

c) **Histochimic.** Prezența lipidelor complexe în hepatocite ; scăderea ARN citoplasmic, în raport cu încărcarea grasă ; glicogenul distribuit neomogen în hepatocite realizînd aspectul „în tablă de șah" ; prezența m.p.z. neutre în membrana bazală a sinusurilor cu îngroșarea glicocalixului celular ; în stroma periportală se constată o PAS-pozitivitate scăzută, invers proporțională cu reacția celulară ; prezența materialului alcianofil în zonele de fibroză, dispus periportal și pericentrolobular (fig. 46).

d) **Electronoptic.** Alterări marcate ale hepatocitelor, cu prezența picăturilor (mari) de grăsime în citoplasmă și intranuclear, frecvenți lisosomi (alterări prin lisosomare a mitocondriilor), degenerare a mitocondriilor, nucleii picnotici ; proliferare

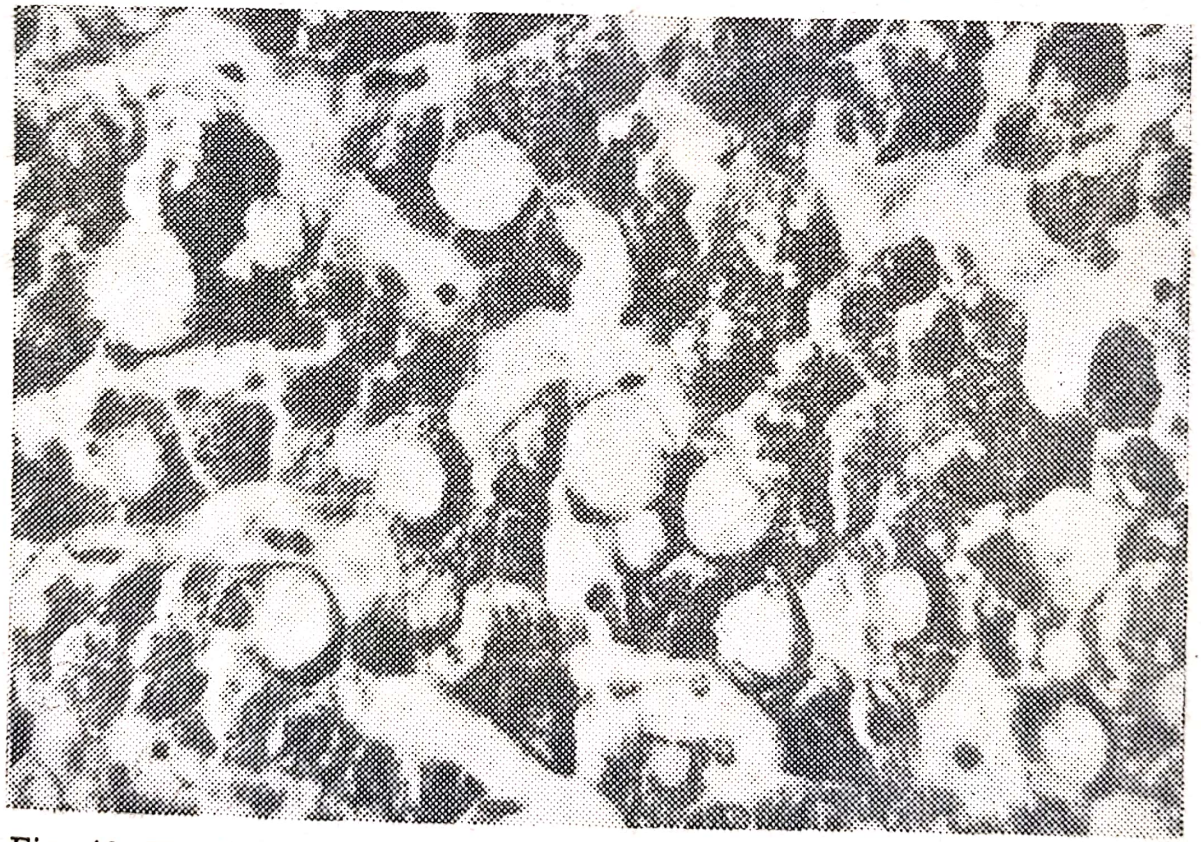


Fig. 46. Hepatită alcoolică subacută. Hepatocite cu leziuni citomorfologice severe, picnoze nucleare și diminuarea glicogenului. În hepatocitele degenerate, cu depozite lipidice mari, glicogenul formează cruste dense situate la periferia celulei. Col. PAS×180.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 47. Hepatită alcoolică cirogenă. Marcată proliferare de fibre colagene în jurul capilarelor sinusoidale, atrofia hepatocitelor. M.E.×18 000.

Scanned with OKEN Scanner

de fibroblaşti şi mănunchiuri de fibre colagene perisinusoidale şi în jurul spaţiului Disse ; hiperplazia celulelor Kupffer care prezintă semne foarte marcate de hiperactivitate (pinocitoză, enclave multiple) ; anomalii ale epiteliului sinusoidal : prezenţa a două straturi de celule, rarefacţia microvililor canalului Disse ; se realizează aşa-zisa „capilarizare a sinusurilor" [135] : condensare lineară longitudinală de tip membrană bazală în spaţiul Disse (fig. 47).

4.2.2.3. HEPATITA ALCOOLICĂ CRONICĂ (ACTIVĂ)

a) **Laparoscopic.** Ficatul este mărit de volum avînd culoarea de fond portocaliu-pestriţ cu roşu ; suprafaţa granulară cu tendinţă la micronoduli, mai ales unilobular (lob drept) ; ectazii capilaro-venulare variabile, în epiplon, ligamentul rotund şi peritoneul parietal, precum şi în cordajele fibrino-scleroase hepato-parietale (fig. 48).

b) **Histologic.** Se remarcă o strînsă corelaţie între leziunile parenchimatoase şi cele mezenchimale. Hepatoepiteliile prezintă

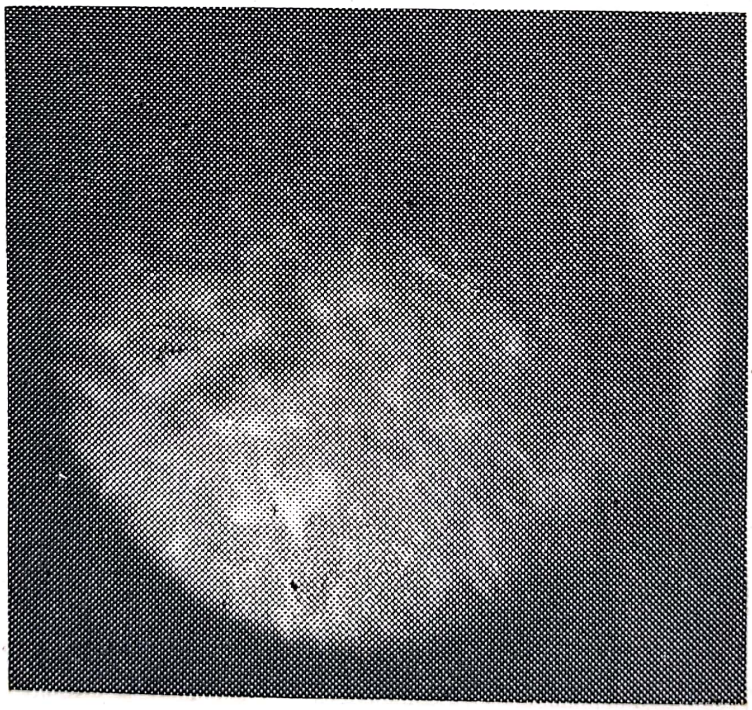


Fig. 48. Hepatită alcoolică cronică.
Aspect endoscopic.

Scanned with OKEN Scanner

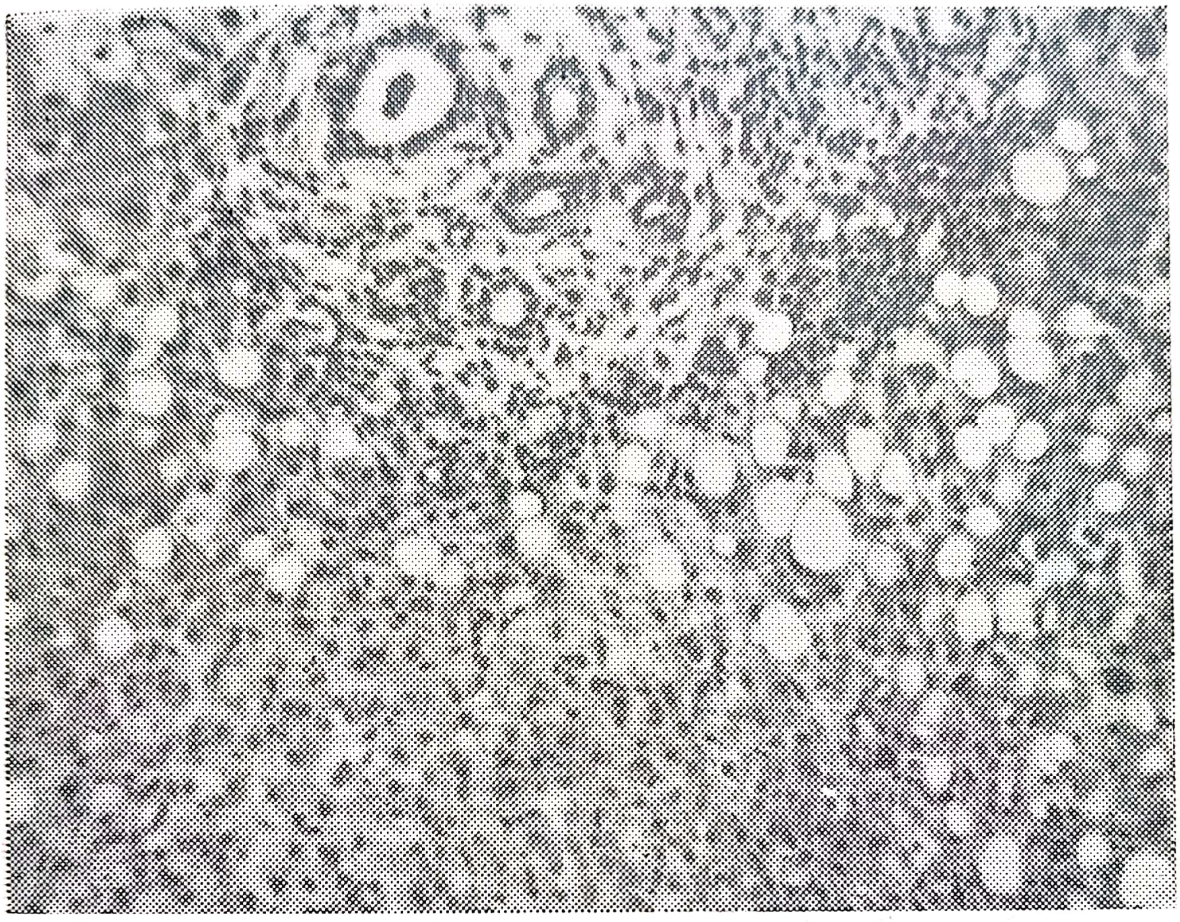


Fig. 49. Hepatită alcoolică cronică (activă). Hepatoepitelii cu distrofie granulară, steatoză moderată, fibroza spațiului portal cu tendință invazivă porto-portală ; infiltrat inflamator cronic cu tendință de dislocare a limitantei lobulare ; pseudocanalicule biliare. HE×120.

leziuni de distrofie hidroprotidică cu necroze unicelulare și în focar ; anizocorie, vacuolizări și picnoze nucleare ; distrofie grasă moderată/importantă, interesînd pînă la 50% din hepatocite ; infiltrat inflamator limfoplasmocitar portal cu tendință invazivă prin ruperea limitantei lobulare („piecemeal necrosis") ; fibroză portală și pericentrolobulară, neoformare de canaliculi biliari ; reacție Kupffer moderată. În general, tabloul histologic este similar cu cel din hepatita cronică activă virală. Singurele elemente discriminative le reprezintă gradul important de steatoză și, eventual, prezența hialinului alcoolic în hepatocitele lezate (fig. 49, 50).

c) **Histochimic.** Substanța fundamentală a spațiilor kiernan, este mai abundentă și reacția PAS mai intens pozitivă. Se re-

Scanned with OKEN Scanner

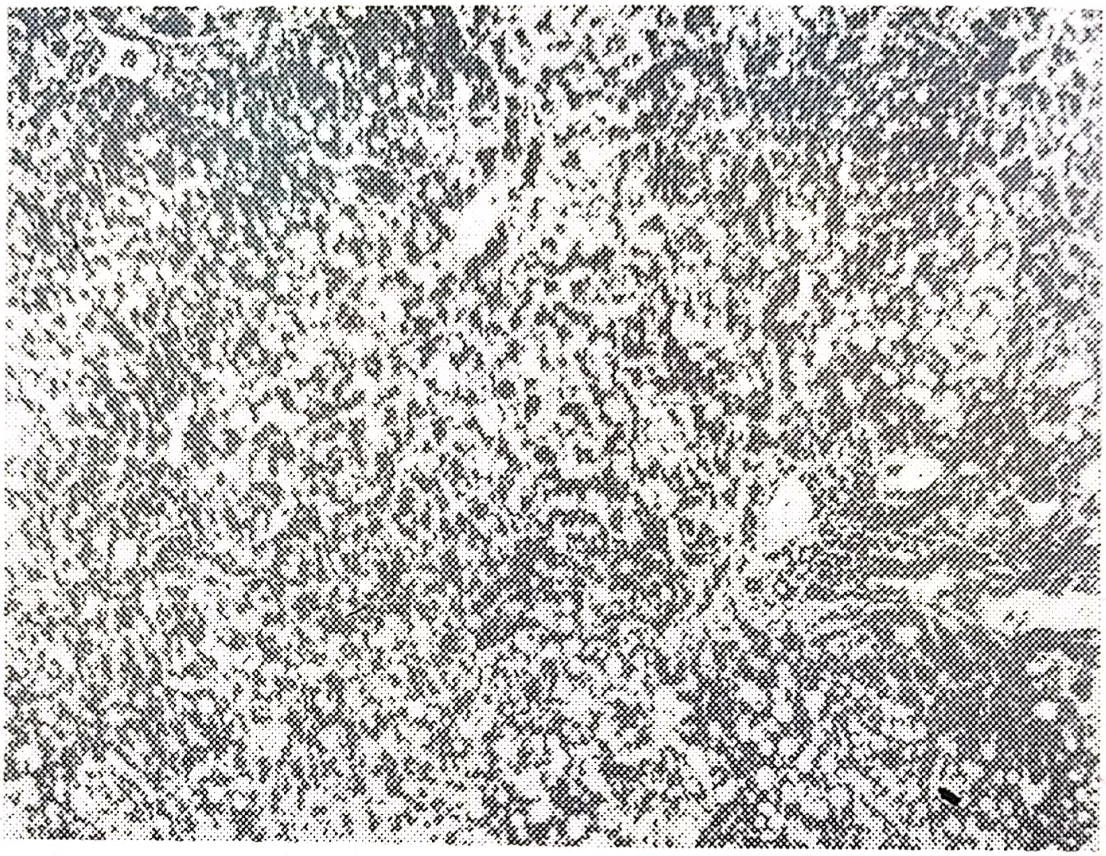


Fig. 50. Hepatită cronică alcoolică : steatoză difuză și reacție inflamatorie cronică. HE×90. (După Patrick).

marcă numeroase mastocite a căror citoplasmă conține un material PAS pozitiv, rolul lor în elaborarea glicoproteinelor substanței fundamentale fiind bine cunoscut. Se remarcă, de asemenea, o condensare a substanței fundamentale în jurul hepatocitelor degenerate sau necrobiotice ceea ce sugerează modificări ale permeabilității care antrenează perturbări în metabolismul hepatocitelor. Prin coloraţia bleu-Alcian-PAS se evidențiază canaliculele biliare de neoformație a căror membrană bazală dă o reacție PAS intens pozitivă.

Reacția Brachet pune în evidență materialul pironinofil al citoplasmei celulelor Kupffer, plasmocitelor și celulelor blastice, reper important al agresivității mezenchimale.

Referitor la steatoză, se remarcă diminuarea trigliceridelor și creșterea lipidelor complexe.

d) **Electronoptic.** Se remarcă alterarea mitocondrială foarte exprimată, dilatarea și dezorganizarea reticulului endoplasma-

Scanned with OKEN Scanner

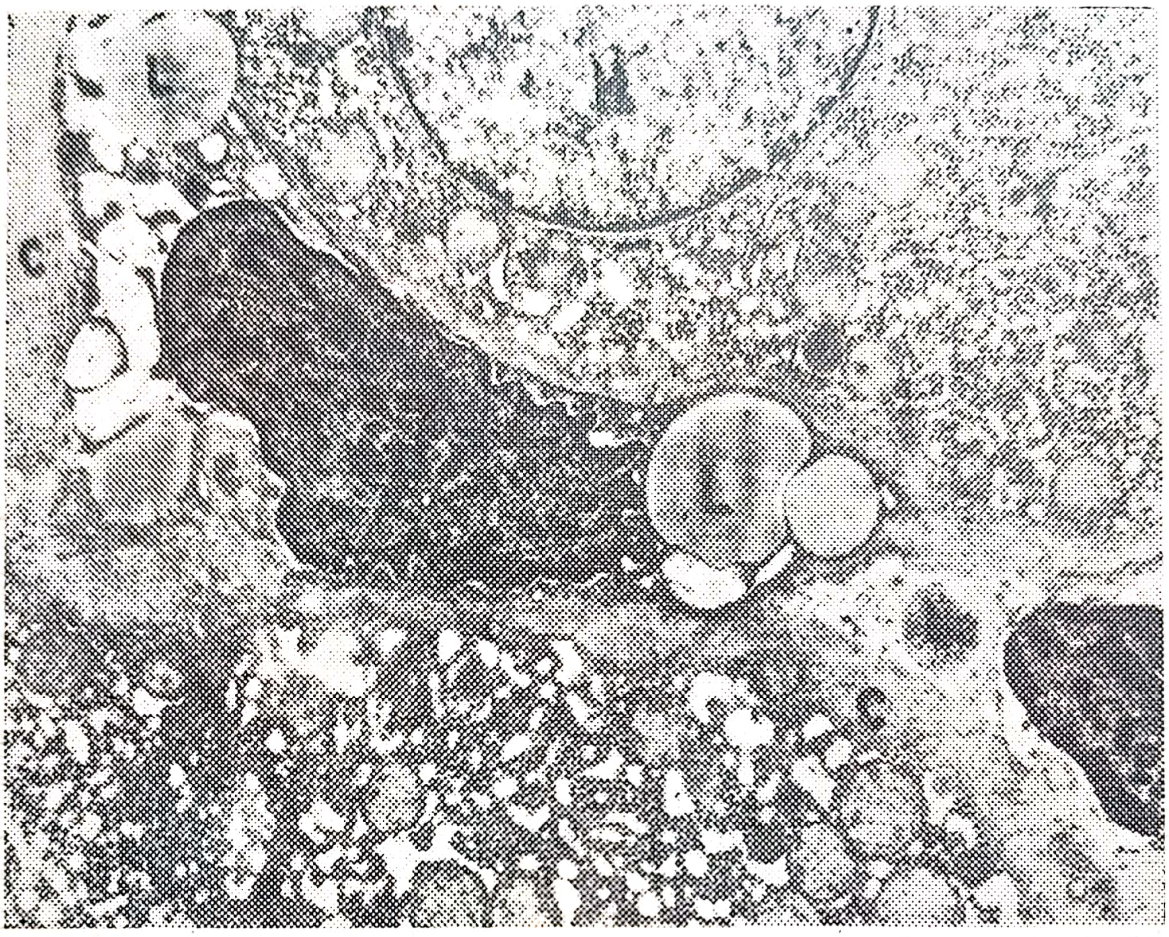


Fig. 51. Hepatită alcoolică cronică. Celule perisinusoidale (P) încărcate cu picături lipidice (L) și înconjurate de fascicule de fibre colagene (C). M.E.×10 000. (După Tudose și col.).

tic. Celulele Kupffer și celulele perisinusoidale sînt hiperplaziate și foarte bogate în organite citoplasmice și picături lipidice, în jurul lor observîndu-se fascicule de fibre colagene. Printre hepatocite și în spațiile Disse sînt prezente numeroase limfocite. În mitocondriile alterate matricea granulară este înlocuită prin conglomerate dense, identificate ca depozite de calciu sau incluzii de origine necunoscută (Burns). Celulele perisinusoidale îmbracă un aspect similar fibroblastelor de care unii (Balasz) le deosebesc însă prin conținutul lor lipidic ; în jurul lor se pot observa pachete de fibre colagene a căror distribuție predominant pericentrovenulară este caracteristică pentru hepatopatia alcoolică [148], (fig. 51, 52).

Scanned with OKEN Scanner

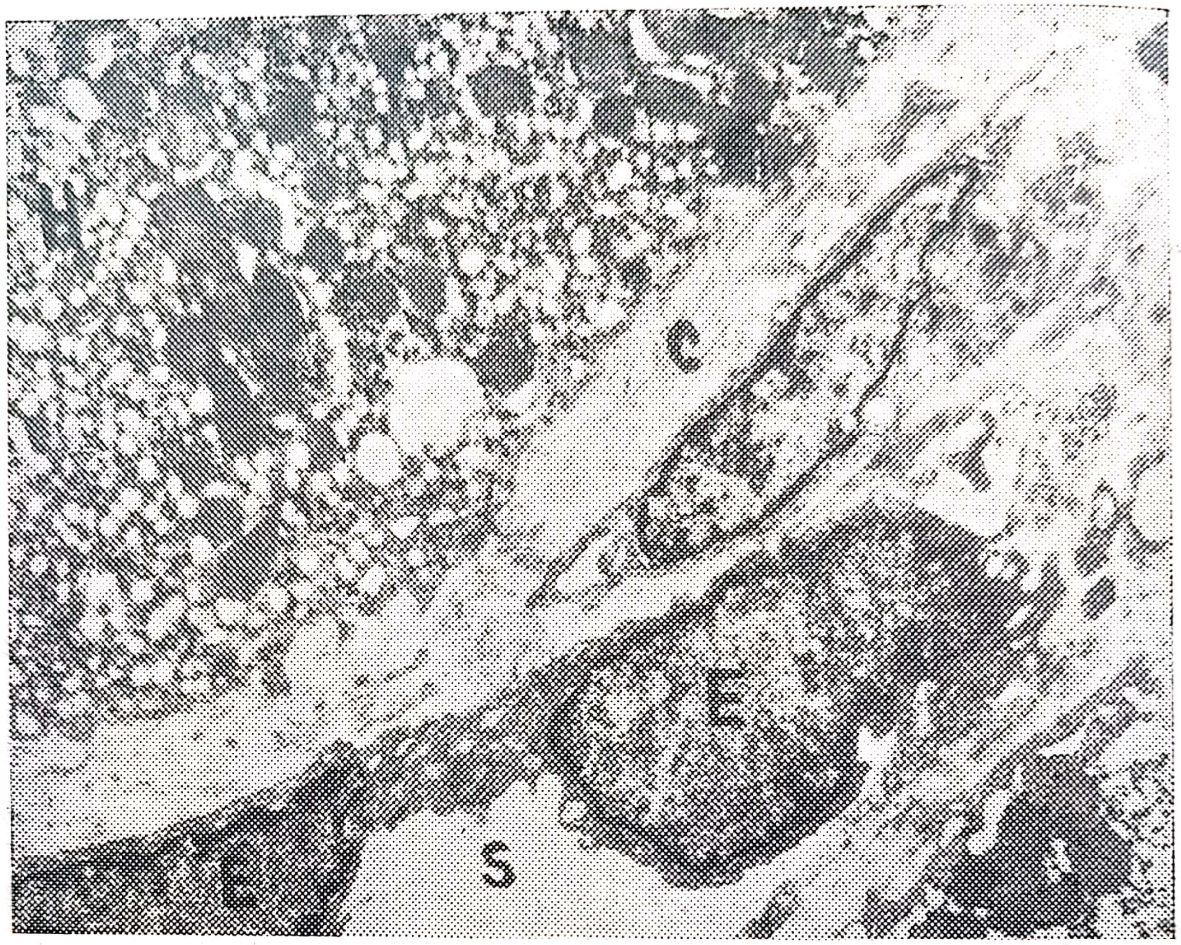


Fig. 52. Hepatită alcoolică cronică. Celulă Kupffer (K) cu citoplasma bogată în organite și înconjurată de fascicole de fibre colagene (C) ; celule endoteliale (E) bordînd lumenul capilarului sinusoidal (S). Distanța dintre lumenul capilarului sinusoidal și hepatocit (H) mărită. ×10 000. (După Tudose și col.).

4.2.3. **STEATOFIBROZA**

Este o entitate prin excelență morfologică.

a) **Laparoscopic.** Se relevă un ficat mărit în volum, culoare roz-portocaliu, marmorat cu galben sau albicioasă prin îngroșarea difuză a capsulei. Suprafața este neregulată (neuniform), nu prin noduli ci prin retracții-depresiuni, de regulă asimetrice pe cei doi lobi ; microchiste grăsoase pe suprafață (fig. 53).

b) **Histologic.** Doar pe materialul obținut prin pbh țintită se poate afirma diagnosticul. Se constată încărcarea grasă

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 53. Steatofibroză. Aspect endoscopic.

a hepatocitelor moderată sau importantă (pînă la 75 %) ; fibroză portală cu tendință la realizarea de punți porto-portale, discret infiltrat inflamator cronic. Lipsesc necrozele (eventual minimă distrofie hidroprotidică și noduli de regenerare iar arhitectura lobulară este păstrată (fig. 54).

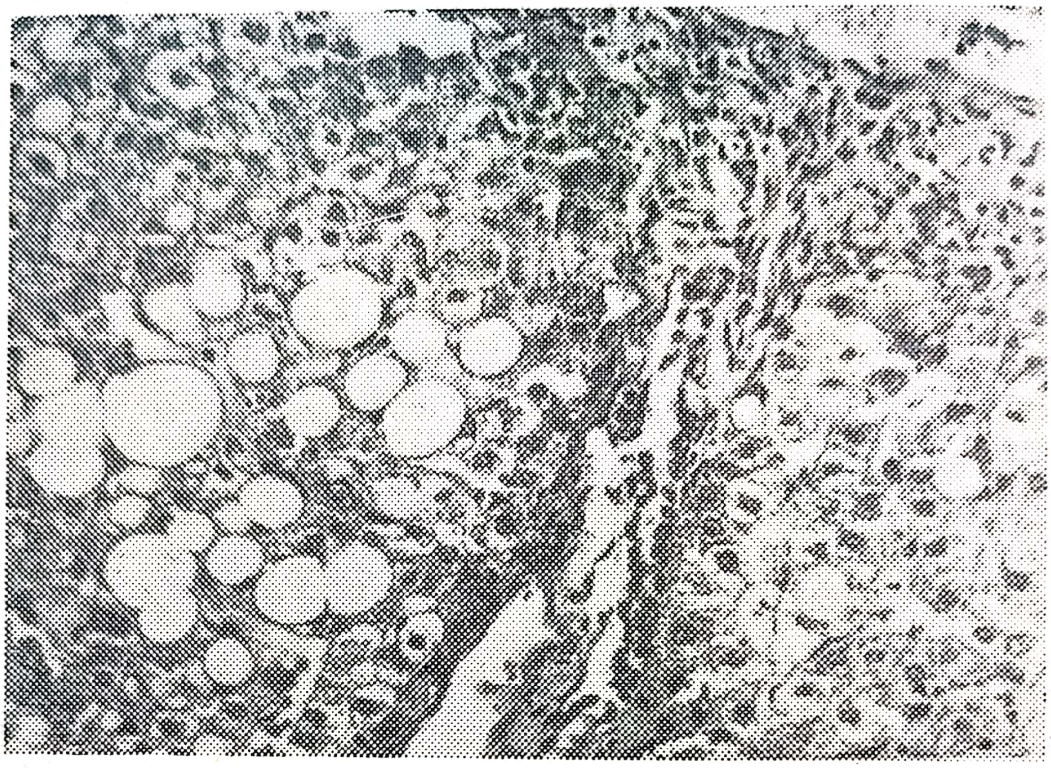
c) **Histochimic.** Hepatoepitelii încărcate cu trigliceride ; fibroblaști cu particule pironofile în spațiile porto-biliare, cu alcianofilie mai exprimată, prin stabilizarea substanței fundamentale în zonele de fibroză ; PAS pozitivitatea substanței fundamentale direct proporțională cu gradul de fibroză.

d) **Electronoptic.** Modificări parenchimatoase similare cu cele din steatoză ; se adaugă benzi colagene porto-perisinusoidale și intercelulare (fig. 55).

4.2.4. CIROZA HEPATICĂ ALCOOLICĂ

a) **Laparoscopic.** Aspectul macroscopic al ficatului este variabil, clasica ciroză atrofică (Laennec) fiind rezervată numai unor cazuri, de regulă în fazele avansate. Termenul de ciroză

Scanned with OKEN Scanner



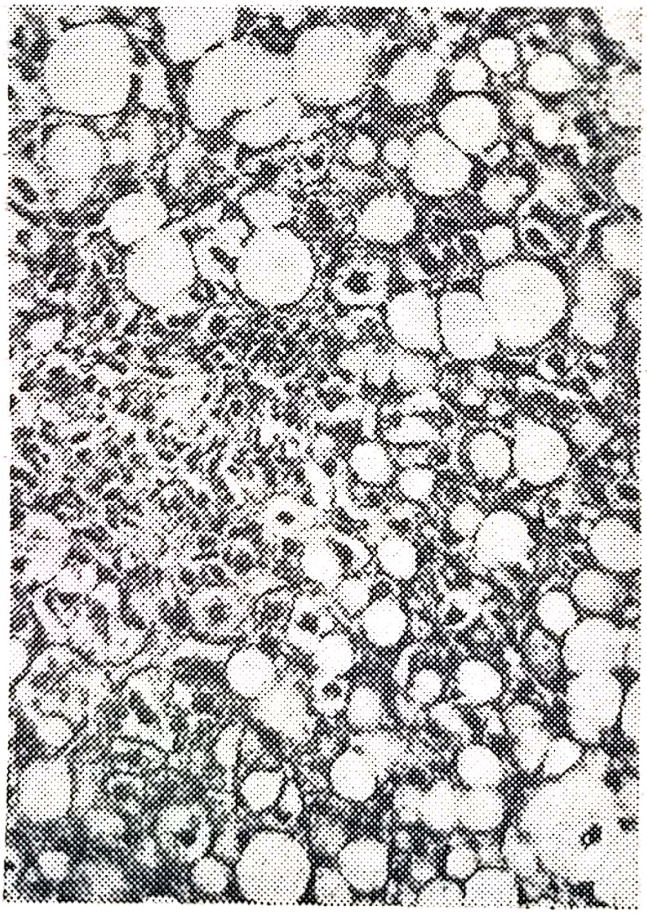


Fig. 54. a) și b) Steatoză marcată a hepatoepiteliilor fibroză portală cu tendință la formare de punți porto-portale ; moderat infiltrat inflamator cronic supraadăugat.

Scanned with OKEN Scanner

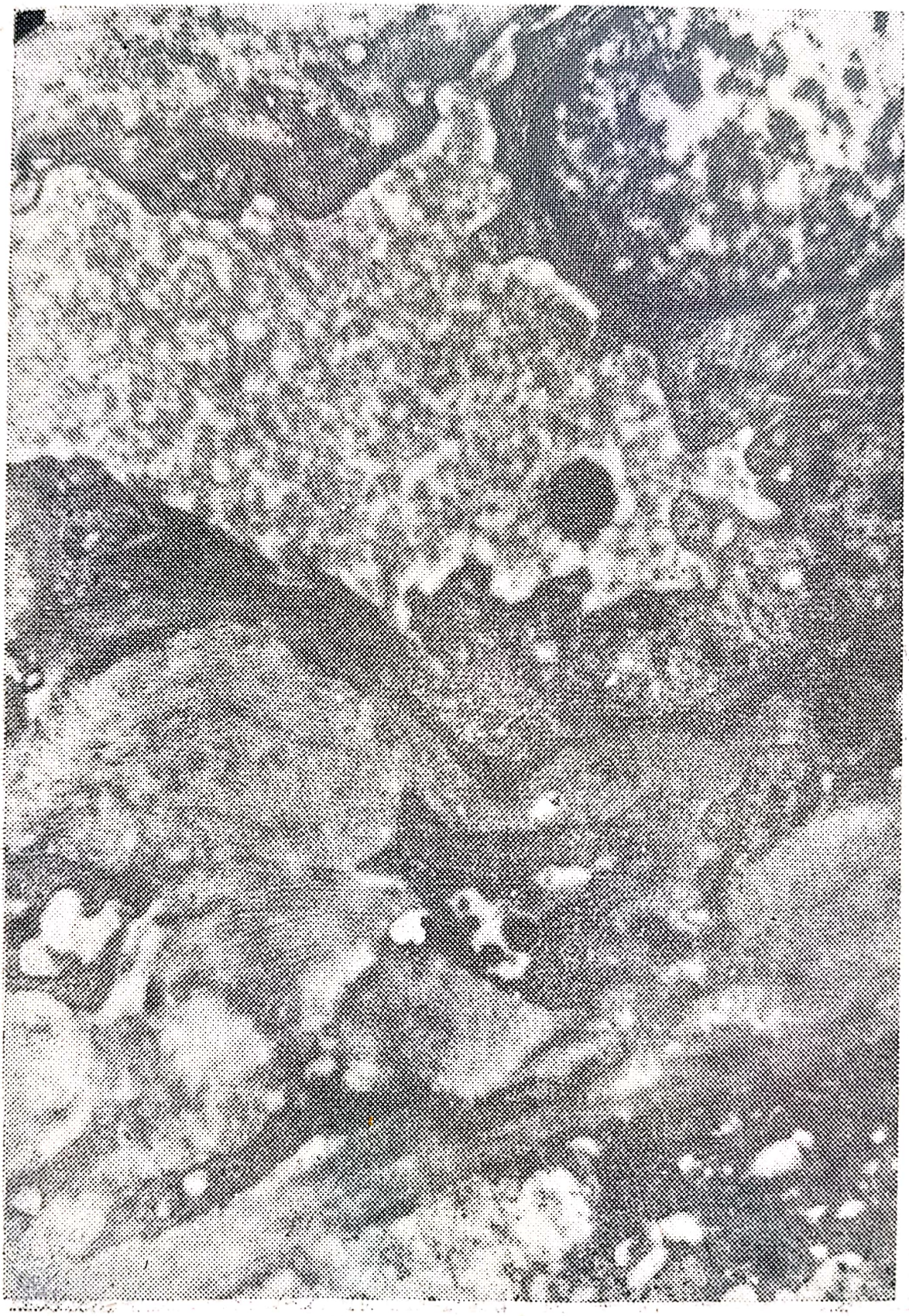


Fig. 55. Marcată proliferare colagenă în jurul unui spațiu Disse. M.E. ×22 000.

Scanned with OKEN Scanner

micronodulară rezervat cirozei alcoolice în opoziție cu cel de macronodulară pentru ciroza postnecrotică (virală) nu acoperă varietatea de aspecte observate endoscopic. Obișnuit, ficatul apare mărit sau micșorat ca volum (în funcție de stadiu). În timpul primelor faze de evoluție ale cirozei, cînd se observă steatoza extensivă exudatul inflamator și edemul, ficatul este mărit ca volum ; în fazele avansate, pe măsură ce țesutul fibros se contractă și reacția inflamatorie încetează, ficatul își reduce mărimea (și greutatea). Suprafața este neregulată micro și/sau medionodular cvasiomogen, uneori noduli confluenți translucizi. Culoarea de fond este portocaliu cu roșu (nodulii) sau alburiu prin dilatarea limfaticelor capsulare. Marginea anterioară ascuțită-tăioasă, alteori rotunjită prin prezența nodulilor de regenerare la acest nivel. Încă din stadiile inițiale se constată numeroase dilatații capilaro-venulare în ligamentul rotund, epiploon, peritoneul parietal, expresie a șuntului porto-cav ; uneori se constată repermeabilizarea venei ombilicale. De semnalat existența frecventă a unei asimetrii lezionale lobulare. Adesea constatăm un lob atrofic, în timp ce celălalt este hipertrofic (fig. 56).

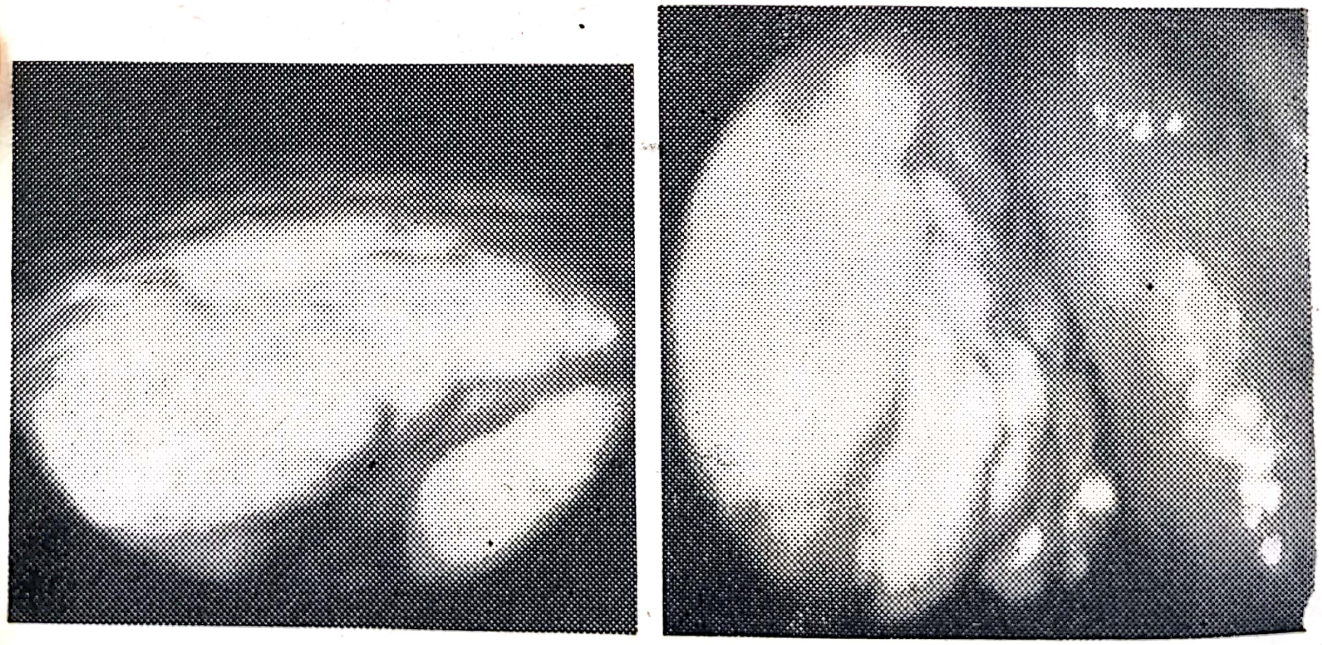


Fig. 56. a) și b) Ciroză alcoolică. Aspecte endoscopice.

Scanned with OKEN Scanner

b) **Histologic.** Aspectul este de ciroză inelară cu alterarea arhitecturii lobulare, a micro și macrocirculației organului. Septele fibroase înconjoară nodulii de regenerare diferiți ca mărime ; modelul nodular înlocuiește arhitectura normală (fig. 57).

Adesea coexistă leziuni de hepatită alcoolică activă : necroze unicelulare și focale, distrofie grasă, infiltrat limfoplasmocitar masiv formînd micronoduli. În hepatocitele degenerate se pot identifica globuli citoplasmice (megamitocondrii) sau prezența unei rețele asemănătoare pînzei de păianjen. Unele dintre aceste celule conțin hialin alcoolic, de regulă mai proeminent în hepatocitele centrolobulare.

Venele aferente sînt incluse de timpuriu în noile septuri fibroase.

Datorită necrozei hepatocitare și reacției inflamatorii dispersate, demarcația dintre parenchimul nodular și septele fibroase este adesea nedistinctă atunci cînd ciroza se însoțește de hepatită alcoolică [45].

În unele zone ale ficatului se pot forma noduli mici 1—3—5 mm înconjurați de septe fibroase subțiri, în timp ce în zonele adiacente necroza mai extinsă distruge parenchimul pe suprafețe mai mari, ducînd la formarea de septe groase. Ciroza care rezultă este o combinație de ciroză micronodulară cu septe subțiri și ciroză macronodulară cu noduli ce sînt înconjurați de benzi late și groase de țesut fibros ; din aceasta se poate dezvolta, mai ales, carcinomul hepatocelular (Lee, citat [101]. În consecință, ciroza micronodulară a alcoolicului se poate transforma într-o ciroză macronodulară mixtă.

c) **Histochimic.** Substanța fundamentală prezintă o reacție PAS mai crescută. Alcianofilie crescută a septurilor fibroase datorită conținutului crescut în glicozaminoglicani ; membranele bazale ale canaliculelor biliare sînt mai groase, cu reacție negativă la bleu Alcian și intens metacromatic (la albastru toluidină pH_5), ceea ce sugerează o predominanță a glicoproteine-

Scanned with OKEN Scanner

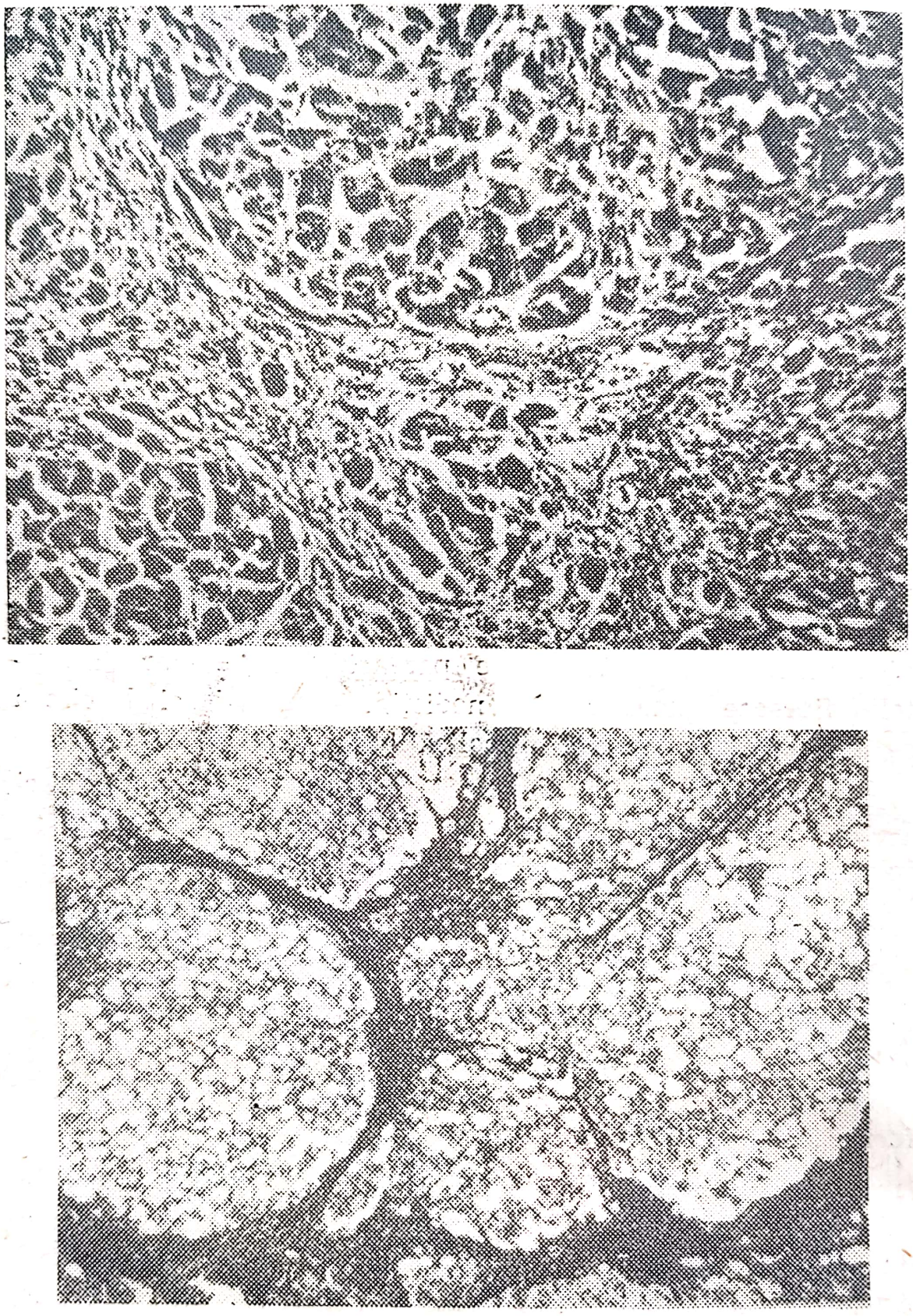


Fig. 57. Ciroză alcoolică. Pseudolobularea parenchimului hepatic prin benzi de fibroză invazivă disecantă cu infiltrat inflamator cronic supraadăugat ; noduli de regenerare hepatică.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 58. Hepatocit atrofic, reducerea numărului de organite citoplasmice; proliferare de fibroblaşti şi mănunchiuri de fibre colagene încorsetînd hepatocitul. M.E. × 22 000.

Scanned with OKEN Scanner

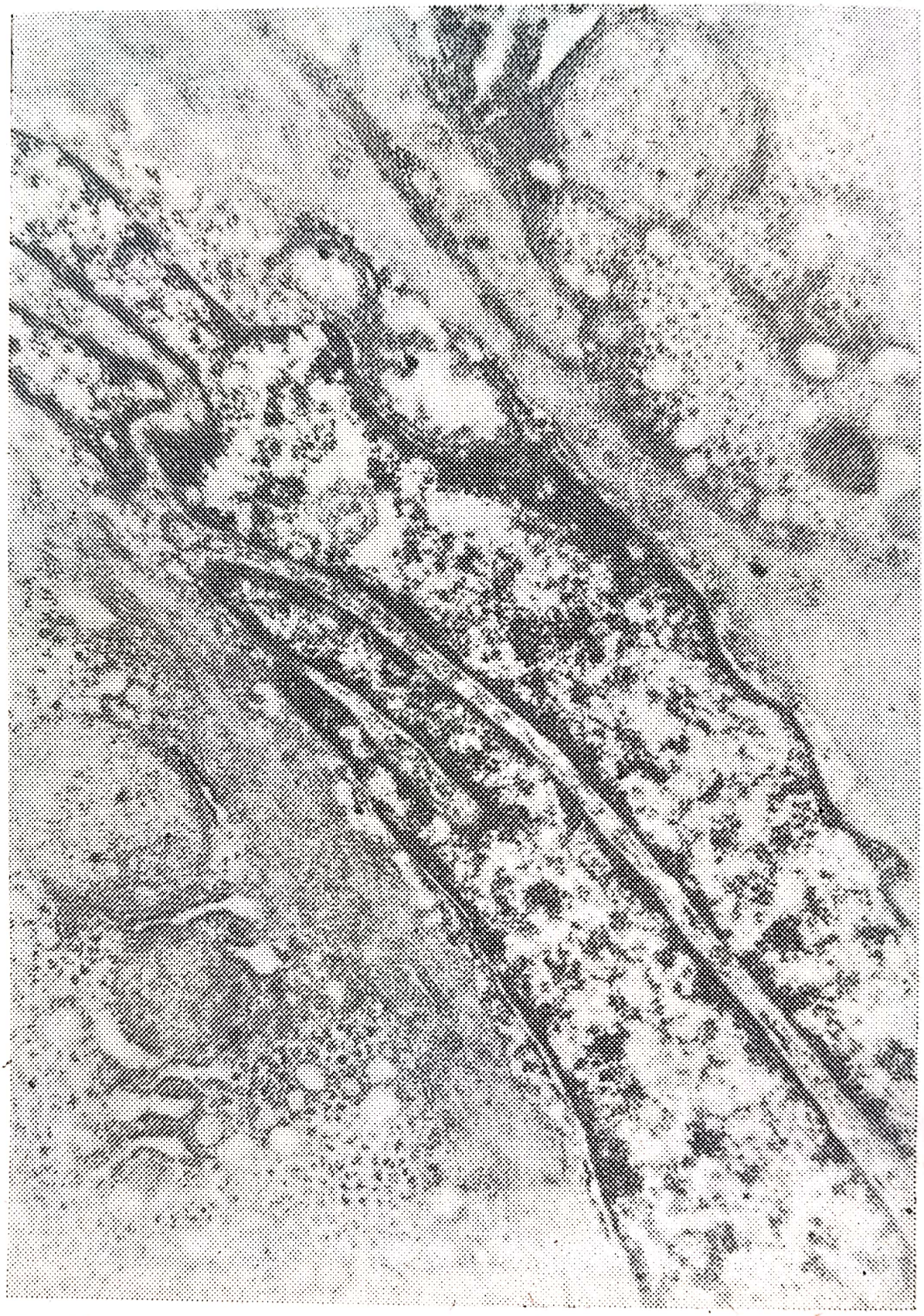


Fig. 59. Hepatită alcoolică. În spațiile interhepatocitare se remarcă prezența de fibroblaști. M.E.×22 000.

Scanned with OKEN Scanner

lor acide. În zonele de fibroză, prin metoda Gömöri, se evidențiază fibre de reticulină groase, printre numeroasele fibre de colagen.

Se adaugă modificări similare cu cele din hepatita alcoolică activă.

d) **Electronoptic.** Imaginea este dominată de proliferarea celulelor Kupffer și a celulelor perisinusoidale, în jurul cărora se remarcă benzi groase de fibre colagene ce se insinuează adînc în spațiile interhepatoepiteliale. Caracteristică este și proliferarea ducturilor biliare, care sînt de asemenea înconjurate de fibre colagene. Încărcarea grasă a hepatoepiteliilor diminuă dar alterările mitocondriale se mențin exprimate (fig. 58).

Rudolph și col. [132] remarcă prezența, într-un procentaj crescut (50—60%), a miofibroblaștilor (celule lungi, plate, fuziforme, înconjurate de colagen), elemente ce reprezintă forța contractilă activă în ciroza hepatică. Această contracție poate „strînge" țesutul cicatricial în jurul vaselor hepatice, producînd astfel hipertensiunea portală (fig. 59).

Ca o remarcă finală : cadrele nosografice ale hepatopatiei alcoolice nu au totdeauna o delimitare așa de netă pe plan morfologic, adesea constatînd existența unor forme de tranziție (fig. 32, 59, 62).

BIBLIOGRAFIE

1. Albot, G., Parturier-Albot, M. *L'action toxic de l'alcool sur la foie humain.* Premiers aspects ultrastructuraux. Arch. Fr. Mal. App. Dig., 1966, 9, 55, 816.
2. Albot, G., Toulet, J., Boisson, J., Flamant, J. *Foie et voies biliaires.* Tome II, 1976, Paris.

Scanned with OKEN Scanner

3. Altmann, H. W. *Morphologie der alkoholbedingten Leberschäden.* „Klinische Hepatologie" Kühn und Wernze, Stuttgart, 1979, 6120—6132.
4. Anthony, P. P., Ishak, K. G., Nayak, N. C., Poulsen, H. E., Scheuer, P. J., Sobin, L. H. *The morphology of cirrhosis : definition, nomenclature an classification.* Bullettin of the World Health organization, 1977, 55 (4) : 521—540.
5. Badawy, A. A. B. *Biochemical mechanism of alcohol-inuced liver injury.* Brit. J. Alcohol. and Alcoholism, 1980, 15, 28—44.
6. Banciu, Tr., Prodan, P., Berinde, L. *Valeur de la laparoscopie dans le diagnostic des formes et des états de la steatose hépatique.* IV. Congr. Mond. d'Condoscopie, Madrid, 1978.
7. Banciu, Tr., Cotul, S., Berinde, L., Prodan, P., Tudose, N. *Confruntarea splenoportografiei izotopice cu endoscopia în diagnosticul precoce al hipertensiunii portale.* Med. Internă, 1980, 32, 5, 467—472.
8. Banciu, Tr., Prodan, P., Berinde, L. *Aportul diagnostic al laparoscopiei în patologia hepatică.* Med. Internă, 1980, 32, 1, 35—40.
9. Banciu, T., Tudose, N., Drăgan Maria, Litvac Emilia, *Morphologichal aspects in alcoholic liver disease.* Méd. Internă, 1981, 19, 3, 289—298.
10. Baraona, E., Lieber, C. S. *Alcoholic hepatomegaly : accumulation of protein in the liver.* Science, 1975, 190 : 794—795.
11. Baraona, E., Leo, M. A., Borowsky, S. A. et al. *Pathogenesis of alcohol-induced accumulation of protein in the liver.* J. Clin. Invest., 1977, 60 : 546—554.
12. Barbu, N., Gluhovschi, Gh., Hess Rodica. *Aspecte moderne în steatoza hepatică.* Timișoara, Med., 1973, 3, 209—217.
13. Barbu, N., Vasiliu Lucia, Turcu Luminița. *Steatoza hepatică etanolică : aspecte clinice, biochimice, funcționale și histologice.* USSM Reșița, 4 oct. 1980.
14. Barbu, N., Banciu, Tr., Bartha, P., Turcu Luminița. *Steatoza hepatică alcoolică : epidemiologie, patogenie, clinică și tratament.* Med. Internă, (sub tipar), 1982.
15. Beker, K. *Untersuchungen zur chemischen Beschaffenheit des Bindegewebes bei experimenteller Lebercirrhose.* Z. ges. exp. Med., 1967, 144, 222.
16. Beckett, A. G., Livingstone, A. V., Hill, K. R. *Acute alkoholic hepatitis.* Brit. Med. J., 1961, 2, 1113—1119.
17. Benisty, Hirsch J. F. *Conception actuelle de la stéatose hépatique. Intérét des facteurs lipotropes.* La révue de medecine, 1977, 18, 4—5, 223—228.
18. Berg, G. *Fatty liver, pathogenesis and clinical signifiance.* Digestion, 1968, 1, 61—64.
19. Bertrand, J. L., Michel, H. *La nécrose alcoolique du foie.* Rev. Prat., 1968, 15, 2323—2330.
20. Bertrand, J. L. *Physiopathologie des stéatoses éthyliques.* Lyon Medical, 1970, 227, 2, 123—138.
21. Bertram, Ph. D. *Alcoholic hepatitis with prolonged intrahepatic cholestasis.* Gastroenterology, 1978, 74, 2, 279—281.

Scanned with OKEN Scanner

60. Hayash, H., Winship, D. H., Sternlieb, I. *Lipolysosomes in human liver : distribution in liver with fatty infiltration.* Gastroenterology, 1977, 73, 4, 651—654.
61. Heit, H. A., Johnson, L. F., Rubin, L. *Liver surface characteristics as observed during laparoscopy to the histological findings of the biopsy.* Gastroenterology, 1977, 73, 5, 1224.
62. Herics, M., Kereszturi, S., Nagy, G., Kollath, Z. *Akut alkohol hepatitis.* Orvosi Hetilap, Budapesta, 1975, 9, 2657—2660.
63. Hirayama, C., Hartmann, F. *Zur Biochemie des Leberbindegewebes während der Entwicklung einer durch Thioacetamid bei Ratten induzierten Leberfibrose.* Acta hepato-splenol., 1961, 8, 102—109.
64. Huberman, A., Recio, A., Rokkind, M. *Collagen biosynthesis in normal and cirrhotic rat liver slices.* Proc. Soc. exp. biol. Med., 1969, 131, 200—203.
65. Kalk, H. *Über die Fettleber.* Münch. med. Wschr., 1965, 107, 1141.
66. Kanagasundaram, N., Kakumu, S., Chen, T. *Alcoholic hyalin antigen (AH Ag) and antibody (AH Ab) in alcoholic hepatitis.* Gastroenterology, 1977, 73 : 1368—1373.
67. Kent, G., Gay, S., Inouyet, T., Bahn, R., Minick, O. T., Popper, H. *Vitamin A-containing lipocytes and formation of type III collagen in liver injury.* Proc. Nat. Acad. Sci. (U.S.A.), 1976, 73, 3719—3722.
68. Kershenobich, D., Garcia-Taso, G., Rojkind, M. *Relationship between serum lactic acid and serum proline in alcoholic liver cirrhosis.* Gastroenterology, 1979, 77 : A 22.
69. Kershenobich, D., Garcia-Taso, G., Saldna, S.A., *Relationship between blood lactic acid and serum prolin in alcoholic liver cirrhosis.* Gastroenterology, 1981, 80 : 1012—1015.
70. Kiyonaga, G., Kawato, S., Kojima, J., Kato, M., Tojo, F. *Laparoscopic study on unevennes of liver surface in chronic liver disease.* VI. Mond. Congr. of Gastroenterol., Madrid, 1978, 184.
71. Klepping, Cl., Michiels, R., Viland, J., Carli, A. *Hepatite alcoolique aigué.* Med. et Hyg., 1971, 977, 1386.
72. Klinge, O., Altamann, H. W. *Morphologie toxischer Hepatosen.* Münch. Med. Wsch., 1971, 46, 1529—1539.
73. Kolenda, K. D. *Das Alkoholsyndrom aus internistischer Sicht.* Med. Klin., 1977, 72, 858—861.
74. Kowaloff, E. M., Phand, J. M., Granger, A. S. et al. *Regulation of proline oxidase activity by lactate.* Proc. Nat. Acad. Sci., (U.S.A.), 1977, 74 : 5368—5371.
75. Kubo, S. *Studies on the hepatic fibrogenesis. A rol of the hepatocytes as a place of fibrogenesis and attempts to repress the fibrogenetic process.* Jap. J. Gastroenterol., 1973, 70, 917—933.
76. Kuntz, E. *Die Fettleber. Einteilung, Ätiopatogenese und Klinik.* Münch. Med. Wschr., 1971, 46, 1540—1548.
77. Labaye, D., Chaput, J. C., Albuisson, F., Buffet, C., Martin, E., Etienne, J. P. *Analyse hystologique comparative des biopsies du lobe droit et du lobe gauche dans les lesions alcoolique du foie.* Gastroenterol. clin. biolog., 1978, 2, 235.

Scanned with OKEN Scanner

100. Mac Sween, R. N. M. and International Group. *Alcoholic liver disease : morphological manifestations.* Lancet, 1981, 1, 8222, 707—710.
101. Mann, S. W., Fuller, O. G., Radil, J. V., Vidins, E. I. *Hepatic prolyl hydroxilase and collagen synthesis in patients with alcoholic liver disease.* GUT, 1979, 20, 825—832.
102. Marubbio, A. T., Buchwald, H., Schwartz, M. Z. et al. *Hepatic lesions of central pericellular fibrosis in morbid obesity, and after jejunoileal by-pass.* J. Clin. Pathol., 1976, 66 : 684—691.
103. Matsuda, Y., Worner, T., Lieber, C. S. *Ultrastructure and pathogenesis of perivenular sclerosis (PVS) in alcoholic liver injury.* Gastroesterology, 1979, 77 : A 26.
104. Mc Gee, J., Patrick, R. S. *The synthesis of sulphated mucopolysaccharide in mouse liver following carbon tetrachloride injury.* Brit. J. exp. Path., 1969, 60, 521—526.
105. Mc Gee, J., Patrick, R. S. *The role of perisinusoidal cells in hepatic fibrogenesis : an electron microscopic study of mouse liver following acute carbon tetrachloride liver injury.* Lab. Invest., 1972, 26, 429.
106. Mc Gee, J., O'Hara, R. P., Patrick, R. S. *Stimulation of the collagen biosynthetic pathway by factors isolated from experimentally injured liver.* Nature (New Biol.) 1973, 243 : 121—123.
107. Mc Gee, J., Rodger, M. C., Lutty, C. M. *Collagen proline hydroxylase activity and ^{35}S sulphate uptake in human liver biopsies.* GUT, 1974, 15, 260—267.
108. Mc Phie, J. L., *Hepatic Proly Hydrodylase Activity in Human Liver Disease.* Hepato-Gastroenterol., 1980, 27, 277—282.
109. Messing, B., Bitoun, A., Galian, A., Mary, I. Y., Bernier, J. J. *La stéatose hépatique au cours de la nutrition parentérale depend-elle de l'aport calorique glucidique ?* Gastroenterolog. Clin. Biolog., 1977, 1, 1015—1025.
110. Mezey, E., Slusser, R. J., Abdi, W. *Changes in hepatic collagen metabolism in rats produced by chronic etanol feeding.* Lab. Invest., 1977, 36, 206—214.
111. Michel, H. *Acute alcohoholic hepatitis.* Gastroenterolog. Clin. Biolog., 1977, 11, 77—85.
112. Mitkov, D. *Sur la pathogénie de la stéatose hépatique dans l'intoxication alcoolique experimentale.* Acta Gastroent., Belgica, 1967, 30, 523—530.
113. Müting, D., Fischer, R., Korn, U., Reikowski, J. *Pathogenese, Klinik und Biochemie der Fettleber.* Dtsch. med. Wschr., 1973, 98, 733—737.
114. Ohuchi, K., Tsurufuji, S. *Protocollagen proline hydroxylase in isolated rat liver cells.* Biochim. biophys. Acta, 1972, 258, 731—740.
115. Okazaki, I., Feinman, L., Lieber, C. S. *Hepatic mammalian collagemase : development of an assay and demonstration of reversal activity after ethanol consumption.* Gastroenterology, 1977, 73 : 1235.
116. Oudea, M. C. *Morphometric study of the ultra-structure of human alcoholic liver.* Biomedicine (Express), 1973, 19, 455—459.

Scanned with OKEN Scanner

5. PATOGENIA FICATULUI ALCOOLIC

Cercetările din ultimii ani au adus o contribuție importantă la elucidarea mecanismului prin care alcoolul produce îmbolnăvirea acută sau cronică de ficat. S-a încercat să se dea și o explicație mai plauzibilă factorilor responsabili de aparenta susceptibilitate a unei părți limitate din cei care folosesc băuturi alcoolice, pentru producerea de leziuni hepatice severe induse de alcool [6, 14, 65, 69, 71, 95, 101, 121].

O preocupare deosebită a cercetătorilor din ultimul deceniu a constituit-o stabilirea mecanismului prin care ficatul gras alcoolic poate evolua spre ciroză, respectiv în ce măsură hepatita alcoolică reprezintă o etapă intermediară. Aceasta întrucît toxicitatea directă a alcoolului nu pare a fi suficientă pentru a explica evoluția leziunii acute. De fapt, nici întreruperea consumului de alcool, asigurînd o oarecare recuperare, nici abuzul persistent nu pare a fi o cauză certă a evoluției spre ciroză. Este motivul pentru care s-a vorbit mult timp despre o „predispoziție genetică", fără a se asigura o „acoperire" satisfăcătoare acestei noțiuni.

Realizarea modelului experimental al hepatopatiei alcoolice la primate [64, 67], cu urmărirea acesteia în timp, reproducînd la animal istoria naturală a lezării hepatice alcoolice umane, ca și studiile imunohistochimice efectuate la om [34, 50] au per-

Scanned with OKEN Scanner

mis emiterea unor ipoteze ce au reconsiderat patogenia ficatului alcoolic.

Mecanismele patogenice implicate în patogeneza și progredienta hepatopatiei etanolice sînt corelate și dependente de interacțiunea a două momente esențiale : hepato-toxicitatea alcoolului și implicarea mecanismului imun. Dacă primul moment este inițiator al leziunii hepatice cvasi-constante la toți consumatorii cronici de etanol, momentul imunologic reprezintă factorul de amorsare al modalității evolutive a acestei leziuni [7, 28].

5.1. HEPATOTOXICITATEA ETANOLULUI

5.1.1. FACTORUL NUTRIȚIONAL

Multă vreme apariția leziunilor hepatice la alcoolici au fost explicate prin teoria „nutrițională", care acordă un credit major dezechilibrelor nutriționale și, mai ales, carențelor proteice, ignorînd sau considerînd alcoolul doar un factor favorizant [70]. În tratatul lui Harrison (citat [72]), din 1958, se afirmă că „este în general admis că alcoolul nu este o hepatotoxină și că efectele sale asupra ficatului sînt probabil secundare tulburărilor nutriționale asociate".

Se aduc o serie de argumente în sprijinul acestei teorii inițiate de Best și Hartroft :

— factorii lipotropi (colina, lecitina, betaina, treonina, lizina, inozitolul, vitamina E, vitaminele din grupul B etc.) previn sau fac să dispară depozitele de lipide din ficat ;

— similitudinea leziunilor din steatozele experimentale prin carență de colină și cele generate de alcool ;

— carența proteică asociată alcoolului ar avea efect aditiv în steatoza experimentală. De asemenea, carența conjugată în colină și proteine favorizează apariția steatozei etanolice.

Scanned with OKEN Scanner

În creditul acordat acestor argumente s-a ignorat faptul că datele experimentale obținute pe animal nu pot fi extrapolate la om. Trebuie ținut cont de existența unor diferențe între animal și om [101] ;

— șoarecele are o mare activitate a colinoxidazei în ficat, în timp ce la om aceasta este neglijabilă, astfel încît omul nu resimte lipsa de colină ;

— rata metabolismului etanolului la șoarece este de două ori mai înceată decît la om.

Această teorie nutrițională (a cirozei alcoolice) pare atractivă întrucît alcoolicii prezintă malnutriții din variate motive [32], (fig. 60).

1. Alcoolul are o mare cantitate de calorii (7,1 cal/g etanol), dislocînd alte nutrimente din dietă ; dar băuturile alcoolice nu conțin vitamine, minerale, proteine etc.

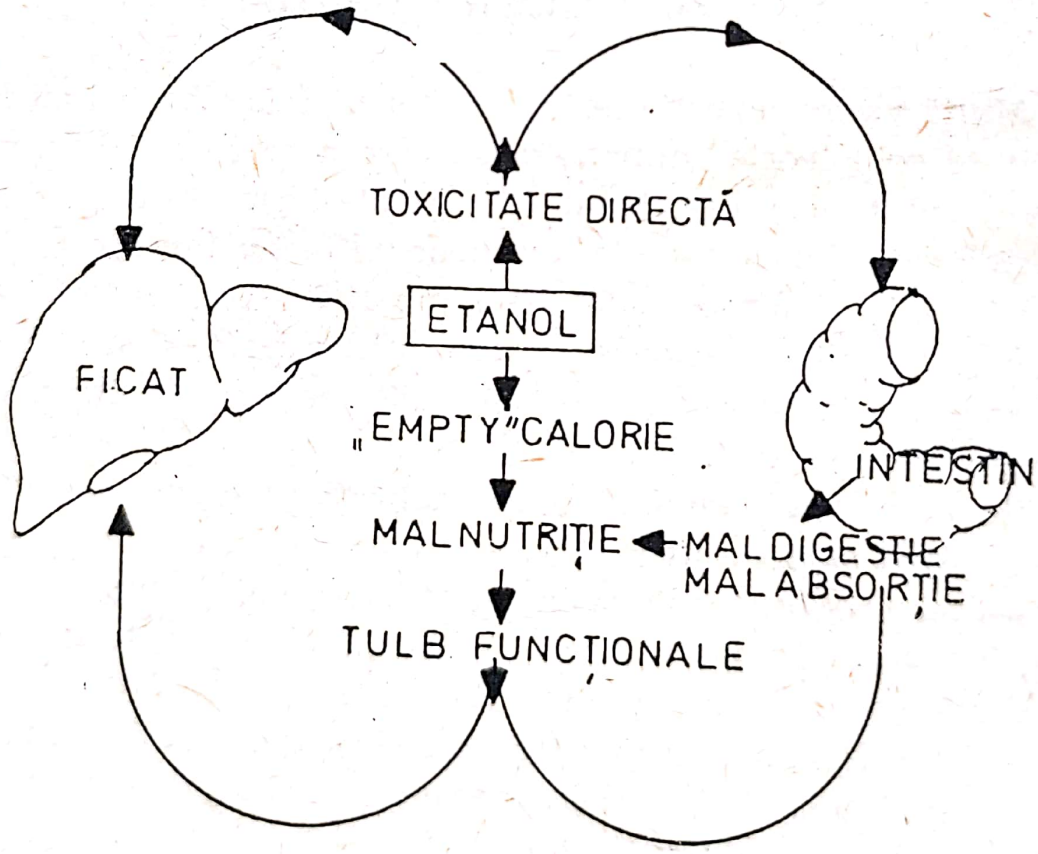


Fig. 60. Interacțiunea toxicității directe a etanolului asupra ficatului și intestinului cu malnutriția secundară deficiențelor dietetice, maldigestiei și malabsorbției. (După Lieber — [54]).

Scanned with OKEN Scanner

2. Întrucît alcoolul suplinește nevoile calorice, la alcoolici scade folosirea altor nutrimente, ducînd la malnutriție primară.

3. Se adaugă maldigestia și malabsorbția, ce realizează o malnutriție secundară.

Toate acestea au stat la baza impactului terapeutic, mult timp „en vogue" : se punea accent pe factorul dietetic, normalizarea regimului, fără a se interzice consumul de alcool. Dar, s-a constatat că ciroza hepatică se poate dezvolta la alcoolici pe lîngă o dietă adecuată sau chiar foarte bogată [66, 105]. Statisticile din Franța [98] și Germania [62] scot în evidență faptul că incidența hepatopatiilor la alcoolici variază în funcție de cantitatea de alcool ingerată și nu de carențele alimentare.

5.1.2. TOXICITATEA INDIRECTĂ

Progresele în domeniul histochimiei și a microscopiei electronice, ca și producerea leziunii hepatice etanolice la animal (inclusiv primate — [74]) au permis fundamentarea hepatotoxicității alcoolului pe baze experimentale (și clinice) suficient de solide pentru ca această noțiune să fie astăzi universal admisă [123].

După Brunt [19], acțiunea hepatotoxică a alcoolului este susținută de următoarele argumente :

— mortalitatea prin ciroză scade paralel cu reducerea importantă a consumului de alcool, așa cum s-a întîmplat în S.U.A. pe timpul prohibiției și în Franța, în timpul ultimului război mondial [69] ;

— renunțarea la alcool crește semnificativ rata de supraviețuire a ciroticilor, comparativ cu cei care continuă să bea ;

— carențele proteice și vitaminice nu sînt caracteristice băutorilor englezi ;

— pe voluntari, intoxicația cu doză moderată în condiții de regim adecvat ar produce destul de rapid leziuni histologice [100]. După 6—14 zile de consum etanolic se constată steatoză și o creștere de pînă la 13 ori a trigliceridelor hepatice ; această

Scanned with OKEN Scanner

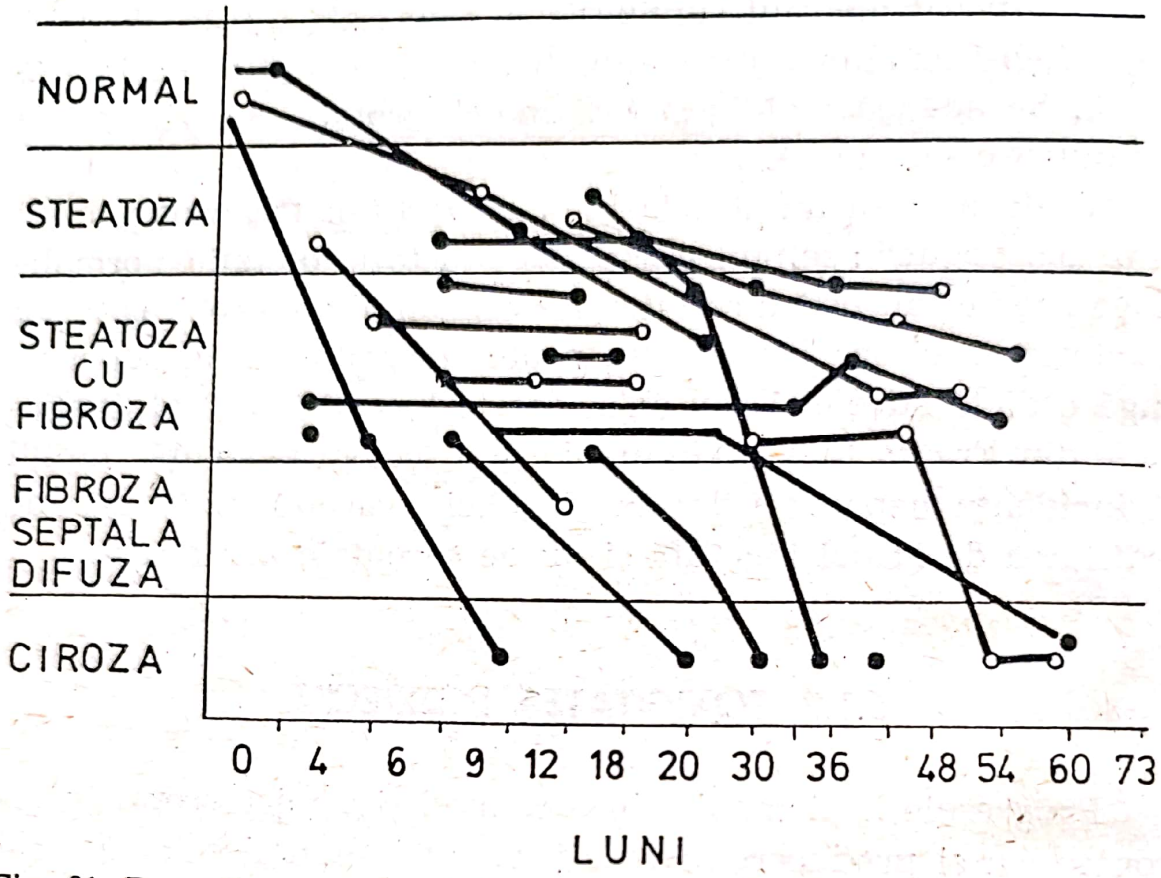


Fig. 61. Dezvoltarea secvențială a leziunii hepatice alcoolice (la 18 babuini hrăniți cu alcool timp de 6 ani). (După Lieber și col. — [67]).

steatoză n-a fost prevenită prin îmbogățirea dietei în colină sau exces proteic (pînă la 25% din total calorii), sau reducerea grăsimilor (25% din total calorii), cum s-a constatat la șoarece.

Experimental, pe babuin, s-a constatat dezvoltarea steatozei, pe lîngă o dietă în care alcoolul reprezintă 36% din totalul caloriilor, în 2—5 ani leziunile progresează spre ciroză la 1/3 din cazuri [64]. S-a demonstrat astfel că, adăugat la factorii dietetici, alcoolul însuși joacă un rol etiologic cheie în producerea leziunii hepatice [72], (fig. 61, 62).

Realitatea rolului hepatotoxic al alcoolului este dovedită și de date epidemiologice : repartiția geografică a consumului de alcool și incidența cirozei, care urmează o curbă similară. S-au făcut chiar calcule care arată că ciroza apare după folosirea de aproximativ 1 750 litri alcool, absorbit în timp de 20 ani [123].

Toxicitatea biochimică a alcoolului asupra ficatului nu se datorează etanolului însăși, ci consecințelor metabolismului

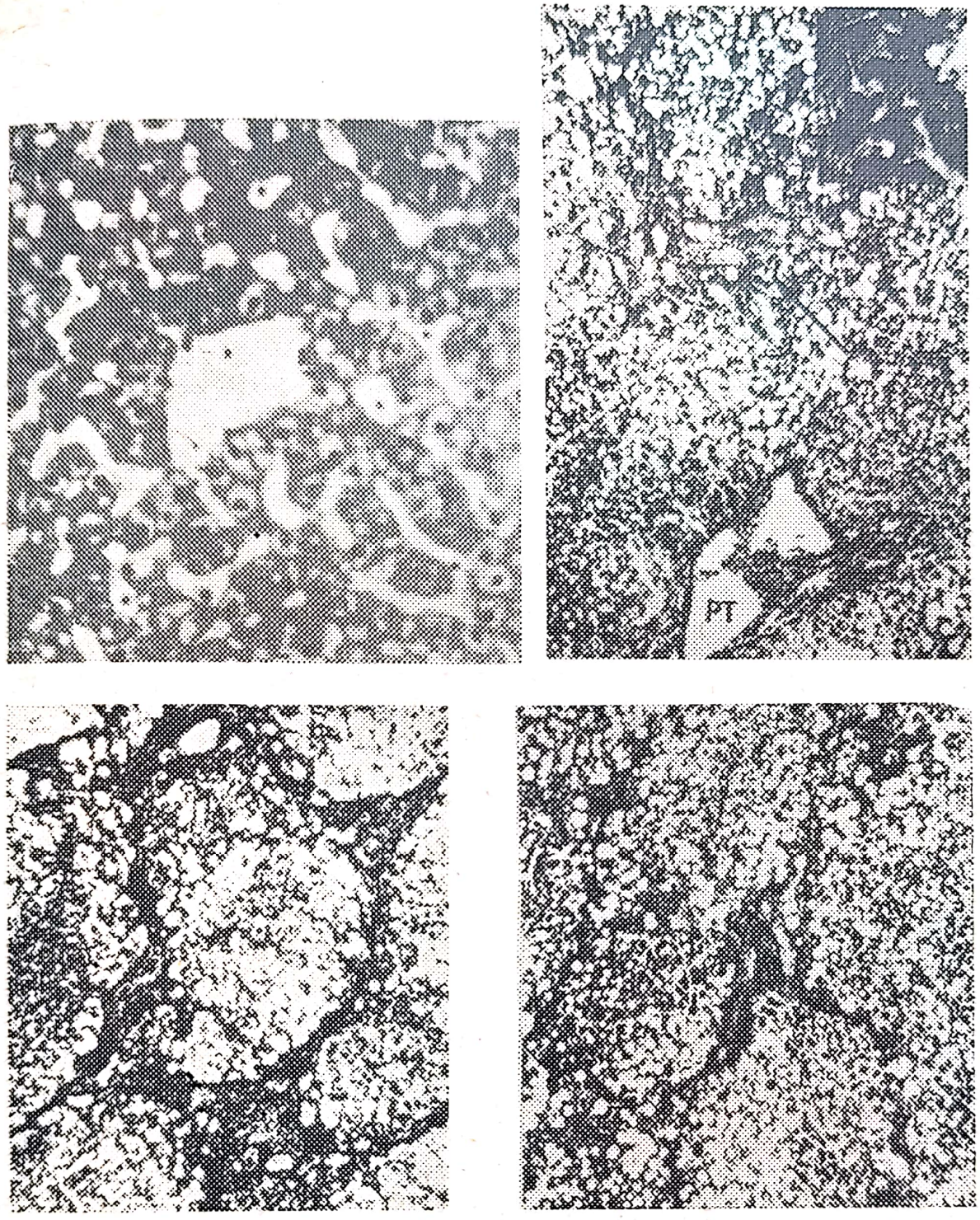


Fig. 62. a) Ficat de babuin hrănit cu dietă de control : arhitectura este normală, discretă fibroză pericentrovenulară. Col. tricrom.×400. (După Van Waes — Lieber). b) Ficat de babuin după un consum alcoolic de 9 luni : fibroză centrolobulară severă cu obliterarea venei centrale (↗); steatoză severă. PT : tract portal. HE×60. (După Rubin — Lieber). c) Ficat de babuin după un consum alcoolic de 4 ani ; benzi de țesut conjunctiv care disociază parenchimul din zona centrolobulară ; se observă un nodul recent format ; steatoză severă ; ciroză incompletă. HE×60. (După Rubin și Lieber). d) Ficat de babuin după un consum alcoolic de 4 ani : benzi de țesut conjunctiv care disecă parenchimul în noduli ; steatoză difuză ; ciroză hepatică constituită. HE×60. (După Rubin — Lieber).

Scanned with OKEN Scanner

său [32, 68, 124]. Aceste efecte sînt agravate prin lipsa mecanismelor feed-back, care să ajusteze rata oxidării etanolului la starea metabolică a hepatocitului și incapacității alcoolului, spre deosebire de alte surse majore de calorii, de a fi stocat sau metabolizat la nivelul țesuturilor periferice.

Diversele efecte ale alcoolului asupra metabolismului pot proveni fie din formarea de NADH (nicotinamid-adenin-dinucleotid redus) în ciclul alcooldehidrogenazei (ADH), fie din interacțiunea cu alte funcții ale microsomului implicate în oxidarea alcoolului : sistemul MEOS (microsomal-ethanol-oxizing system). Se adaugă efectele provocate de metaboliții alcoolului : acetaldehida și acetatul [58].

Consecințele unei producții hepatice crescute de NADH, cu modificarea (creșterea) raportului NADH/NAD, ca urmare a metabolizării etanolului, sînt responsabile de diferite anomalii ale metabolismului legate de abuzul de alcool (fig. 63).

1. Hiperlactacidemia, hiperuricemia, acidoza

Dezechilibrul raportului NADH/NAD are ca urmare o creștere a raportului lactat/piruvat, de unde o hiperlactacidemie, consecința utilizării reduse ca și a producției crescute de lactat de către ficat.

Hiperlactacidemia contribuie la acidoză și scăderea capacității de eliminare renală a acidului uric. Așa se explică exacerbarea crizelor de gută după libațiuni. O consecință, deocamdată încă conjuncturală, a creșterii lactatului ar putea fi stimularea producerii de colagen [45], prin creșterea activității colagen-prolil-hidroxilazei hepatice [27].

2. Creșterea lipogenezei și scăderea oxidării lipidelor

Modificarea raportului NADH/NAD antrenează de asemenea o creștere a concentrației alfa-glicerofosfatului, care favorizează acumularea hepatică de trigliceride. În plus, excesul de NADH crește sinteza de acizi grași, probabil prelungind ciclul metabolic sau prin transhidrogenarea nicotin-amid-adenin-dinucleotid-fosfat-ului (NADP).

Scanned with OKEN Scanner

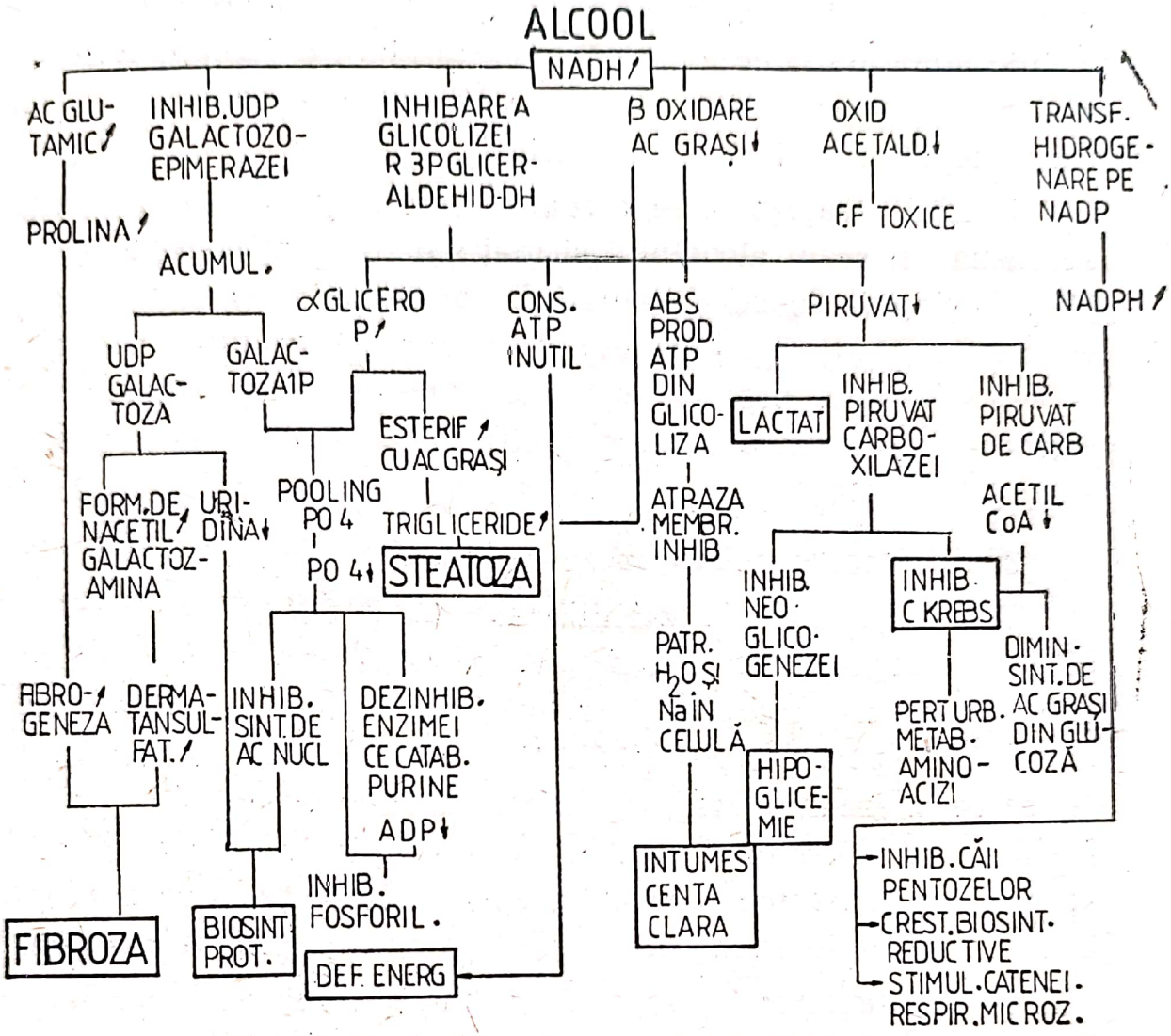


Fig. 63. Efecte datorate excesului de NADH.

Teoretic, creșterea lipogenezei ar putea fi considerată ca un mijloc de a contrabalansa excesul de Hioni [89].

Activitatea ciclului Krebs fiind redusă, în parte din cauza încetinirii reacțiilor ciclului ce necesită NAD, mitocondriile vor utiliza echivalenții hidraților de carbon provenind din alcool, mai mult decît cei rezultați din oxidarea acizilor grași în ciclul acidului citric. Astfel, acizii grași, care normal reprezintă principala sursă de energie pentru ficat, sînt înlocuiți de alcool. Rezultă o acumulare în ficat, fie de grăsimi alimentare, fie de acizi grași endogeni în absența aportului exogen. Se face o legătură între peroxidarea lipidelor și progresiunea hepatopatiei alcoolice [111]. Administrarea acută de alcool la babuin produce

Scanned with OKEN Scanner

peroxidarea lipidelor hepatice, însoțită de o scădere a glutationului ; alimentația cronică cu etanol produce o depleție a glutationului și peroxidării lipidelor, ceea ce poate contribui la lezarea hepatică [39].

Gradul steatozei este corelat și cu băutura folosită : mai accentuat în cazul alcoolului și mai scăzut în consumul de vin [49]. Explicația constă în kinetica etanolului și anume inducția enzimatică [129]. Gradul mai scăzut de steatoză după consumul de vin se explică prin ipoteza că oxidarea este esențială pentru formarea steatozei, o scădere a oxidării producînd un grad mai scăzut de steatoză.

3. **Scăderea neoglicogenezei și hipoglicemie**

Tot ca urmare a dezechilibrului NADH/NAD se produce blocajul neoglicogenezei hepatice, ce are drept consecință hipoglicemia, uneori complicație redutabilă a alcoolismului acut. Creșterea raportului NADH/NAD în mitocondrii inhibă citrat-sintetaze și izocitratdehidrogenaza, enzime esențiale pentru funcționarea ciclului Krebs. Inhibiția ciclului tricarboxilic prin etanol este un fenomen biochimic foarte important, responsabil în mare parte de anomaliile metabolismului glucidic și lipidic.

Se atrage atenția asupra importanței oxidării continue a etanolului în ficat pentru geneza leziunilor hepatice, întrucît aceasta dezechilibrează metabolismul hepatic [40, 94].

5.1.3. TOXICITATEA METABOLIȚILOR : ACETALDEHIDA ȘI ACETATUL

Dacă prin dereglările metabolice, pe care le induce alcoolul, are o acțiune hepatotoxică indirectă, prin metaboliții săi de tipul acetaldehidă și acetat, el exercită o acțiune toxică directă.

Acetaldehida este primul subprodus specific al oxidării alcoolului, rezultat din ambele căi metabolice : ADH și MEOS. Este un metabolit cu existență scurtă, dar cu toxicitate selectivă pentru ficat, ca dealtfel și pentru creier, inimă și măduvă [90].

Scanned with OKEN Scanner

Degradarea acetaldehidei se face sub acțiunea aldehiddehidrogenazei, a cărei activitate este localizată 80% în mitocondrii, rezultînd NADH.

Studiul fracțiunilor subcelulare a arătat că acetaldehiddehidrogenaza este localizată în fracțiunea mitocondrială și citosolică a hepatocitului, dar la alcoolici componența citosolică este selectiv deprimată [47]. Această deprimare poate reprezenta defectul primar la alcoolici, reflectînd aspectul genetic al alcoolismului.

Acetaldehida este un compus foarte reactiv ce ar putea exercita unele efecte toxice prin ea însăși, ca diminuarea activității sistemelor de transport a echivalenților reductori din mitocondrii și inhibiția primei site a fosforilării oxidative [115]. În plus, acetaldehida ar putea acționa prin eliberarea de catecolamine, a căror excreție, se știe, este crescută după ingestia de alcool [33, 65]. S-a putut aprecia citotoxicitatea acetaldehidei prin incubarea cu hepatocite izolate marcate cu ^{51}Cr [51]. Susceptibilitatea crescută a femeilor pentru forme severe de leziune hepatică alcoolică se atribuie, printre alți factori, acetaldehidei [61].

Destinul exact al acetaldehidei este încă controversat ; ea ar putea fi convertită în acetil. CoA cu formarea de acetat, a cărui concentrație crește mult în sînge după ingestia de alcool. Odată cu depășirea capacității oxidative mitocondriale se realizează condiții pentru producerea de alte perturbări metabolice, care reprezintă baza biochimică a hepatotoxicității alcoolului [110]. Astfel, din interacțiunea acetaldehidei cu aminoacizii de tip cisteină și/sau glutation se compromite eliminarea radicalilor toxici liberi [90]. În plus, oxidarea Ac.Ald. produce un exces de echivalenți reduși și creșterea raportului lactat piruvat [72].

Acetatul este și el implicat în efectele hepatotoxice ale etanolului. Astfel, la nivelul țesutului adipos este responsabil, cel puțin în parte, de încetinirea formării de acizi grași liberi și scăderea concentrației lor sangvine. Această scădere a acizilor

Scanned with OKEN Scanner

grași liberi, care sînt o sursă energetică esențială pentru țesuturile periferice, poate avea consecințe metabolice importante.

Marea cantitate de acetat produsă în cursul metabolismului etanolului poate servi ca substrat pentru producerea NADH mitocondrial, via acetil-CoA și ciclul acizilor tricarboxilici, rezultînd derivați grași acil-CoA (FACA : fatty acyl-coenzima A), care constituie pool-ul citosolic al sintezei trigliceridelor [32]. Cercetări experimentale [34] au arătat că steatoza hepatică alcoolică acută nu este direct legată de scăderea ratei redox ; severitatea steatozei este cantitativ corelată cu cantitatea de acetat la care este expus ficatul. Scăderea ratei redox prin etanol nu este numai rezultatul conversiei alcoolului în acetaldehidă și a acesteia în acetat, ci și efectelor acetatului asupra funcțiilor mitocondriale [104].

Acumularea grăsimilor în ficat poate reflecta o incongruență între sinteza masivă de trigliceride și abilitatea cu care ficatul asamblează și secretă trigliceridele sub forma de lipoproteine cu densitate foarte scăzută (VLDL=very low density lipoprotein — [103]). De remarcat creșterea lipolisosomilor (lisosomi conținînd picături de grăsime) în aceste cazuri [38] ; alcoolul produce nu numai o creștere a sintezei VLDL, dar și o scădere a epurației VLDL circulante, care tinde să se acumuleze. Aceasta, ca urmare a diminuării activității lipoproteinlipazei, consecință a modificării conținutului în apo-lipoproteine [24].

Sînt autori [9] care au sugerat că hepatopatia alcoolică poate rezulta din retenția intrahepatică a proteinelor de export, datorită secreției defectuoase a acestor proteine. Se știe că majoritatea proteinelor plasmei cu excepția albuminei, sînt sintetizate și secretate de ficat sub formă de glicoproteine. Glicoproteinele plasmei conțin cantități semnificative de hexoză, hexozamină, acid sialic și fucoză. O serie de glicoliltransferaze, prezente în membrana microzomală, catalizează această reacție de glicozilare. Etanolul are efecte profunde asupra structurii și funcției membranei microsomale. Cercetările efectuate de Sorell și col. [115] au arătat că etanolul induce o alterare a sintezei glicoproteinelor și secreției lor, ca o consecință a metabolismu-

Scanned with OKEN Scanner

lui său. Această inhibiție s-ar datora, mai de grabă, formării acetaldehidei decît alterării sistemului redox datorită oxidării etanolului. În plus, acetaldehida produce o alterare a ergastoplasmei cu scăderea microtubulilor [12, 48], alterarea secreției de proteine și swelling-ul hepatocitului [10].

5.1.4. EFECTE STRUCTURALE

Efectele structurale ale dezordinilor biochimice și metabolice induse de alcool se traduc prin [65] :

— balonizarea hepatocitelor, ca urmare a acumulării de lipide și proteine ;

— alterări structurale ale mitocondriei (gigante, diforme, cu alterarea cristalelor), ceea ce are drept urmare o scădere a funcțiilor sale [44] ; fosforilarea oxidativă și oxidarea lipidelor, oxidarea acetaldehidei, cu acumularea acesteia în sînge fiind responsabilă de complicațiile cerebrale și cardiace ale alcoolului [102] ;

— necroză și inflamație : hepatită alcoolică ;

— scleroză centrală, fibroză septală și ciroză [77], (fig. 64).

În contextul acțiunii hepatotoxice, nu trebuie ignorate nici tulburările nutriționale induse de alcool [98]. Se știe că etanolul reduce absorbția vitaminelor, mineralelor și aminoacizilor, a căror rată de transport intestinal este limitată, datorită efectelor alcoolului asupra sintezei acizilor nucleici sau constituenților lipidici și proteici din mucoasă intestinală. În plus, micronutrienții sînt eliberați din celula hepatică lezată de alcool ; de asemenea, aceasta nu poate extrage nutrimentele din sîngele sinusoidal. Se adaugă șuntul portal, deficitul pancreatic de insulină și/sau glucagen, reducerea secreției biliare.

Etanolul interferează conversia substanțelor nutritive în metaboliți activi [11]. Astfel, crește incorporarea ^{14}C leucinei în proteine, a H^3 prolinei în colagen și H^3 uridinei în acid ribonucleic (RNA), dar reduce încorporarea H^3 timidinei în acid dezoxiribonucleic (DNA). Suprimarea DNA sintezei adăugată efectelor etanolului asupra integrității ribozomale este respon-

Scanned with OKEN Scanner

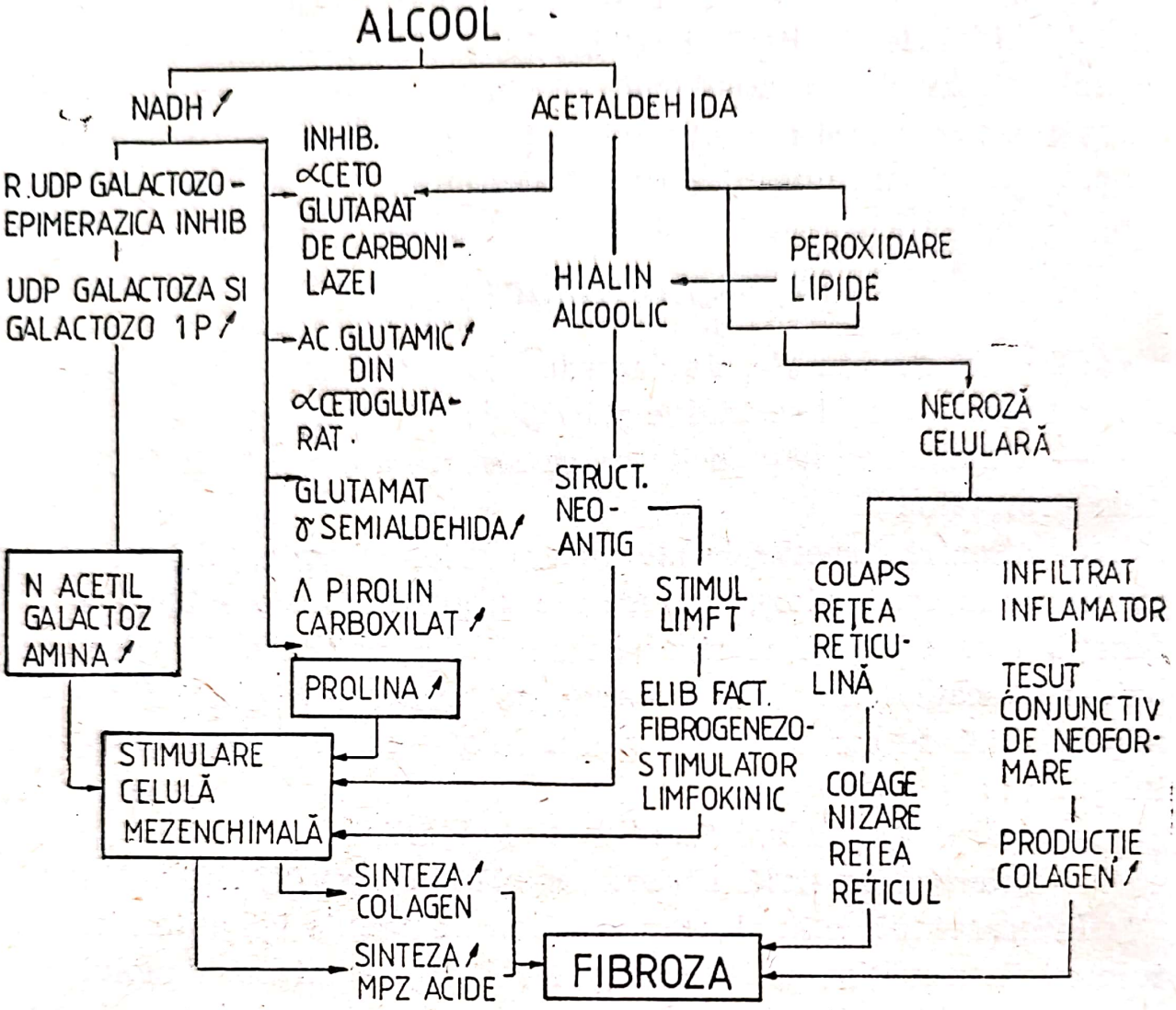


Fig. 64. Alcoolul și fibroza.

sabilă de scăderea sintezei albuminei proteinelor structurale și a enzimelor. Reducerea sintezei proteice determină o scădere a apoenzimelor, legată de conversia vitaminelor în produșii lor activi metabolic.

Pe de altă parte, factorii alimentari sînt implicați în intensitatea leziunilor hepatice produse de alcool [69]. Astfel, înlocuirea în dietă a trigliceridelor conținînd lanțuri lungi de acizi grași (LCT — long chain triglycerides), cu grăsimi conținînd lanțuri medii de acizi grași (MCT) reduce capacitatea alcoolului de a produce steatoză la șoarece. Acest fenomen se explică prin propensiunea mai degrabă oxidativă decît de esterificare a

Scanned with OKEN Scanner

MCT. Și deficiențele proteice, inclusiv în factori lipotropi (colina și metionină) pot potența, efectul etanolului, dar la om acesta este capabil să producă leziuni hepatice chiar în absența deficiențelor proteice [120].

În ceea ce privește interrelația dintre steatoza hepatică alcoolică și hepatita alcoolică și ciroză, aceasta nu este încă elucidată. Deși acumularea hepatică de grăsime este „per se" inofensivă, ea reflectă o tulburare metabolică în ficat. Este posibil ca această tulburare, dacă este exagerată să producă leziuni ireversibile ale hepatocitului. Necroza duce la inflamație și rezultă hepatita alcoolică (vezi cap. patomorfogeneza).

Dacă steatoza hepatică se dezvoltă invariabil după consumul de alcool, hepatita alcoolică și ciroza le fac numai o parte din băutori. Și pe plan experimental, doar 1/3 din babuinii supuși la mari doze de alcool dezvoltă leziuni mai severe de steatoză [64, 96]. Cauzele care determină această susceptibilitate individuală pentru dezcoltarea acestor complicații severe nu sînt pe deplin cunoscute. Cercetări recente caută să arunce o lumină în acest domeniu.

5.2. PROCESE IMUNOLOGICE ÎN HEPATOPATIA ALCOOLICĂ

Se estimează că doar 30% din băutori fac hepatită alcoolică și doar 10% dezvoltă ciroza [23, 112, 126]. Mai mult, s-au văzut pacienți alcoolici care au făcut ciroză cu toată abstinența totală de alcool.

Pentru a explica această heterogenitate, în trecut au fost incriminați variați factori nutriționali, biochimici și genetici, aceștia vizînd, îndeosebi, echipamentul enzimatic al hepatocitului : conținutul în ADH, tipul izoenzimelor acesteia [119].

Scanned with OKEN Scanner

În ultimii ani, factorii imunologici au fost luați în considerare pentru explicarea variațiilor aparente la susceptibilitatea alcoolicilor de a face afecțiuni hepatice progresive. În 1972, Sorell și Leevy [114] sugerează că mecanismele imun-celulare ar fi responsabile de distrucția hepatocitelor și dezvoltarea cirozei la pacienții cu hepatită alcoolică. Acest postulat poate explica progresiunea frecventă a hepatitei alcoolice după încetarea consumului de alcool și respectarea unei diete adecvate.

La început s-a considerat că antigenul Australia ar reprezenta agentul etiologic ce declanșează mecanismele imune mediate celular în producerea cirozei alcoolice [93]. Se aduce în discuție și faptul că alcoolul poate crește susceptibilitatea individuală față de hepatita virală [35, 93] și în acest fel influențează inițierea afecțiunii hepatice cronice. De fapt, frecvența mai crescută a markerilor serici ai hepatitei B la ciroticii alcoolici, s-ar datora unei contaminări spitalicești [15]. Studiul efectuat de Attali și col. [4] arată că pacienții cu hepatopatie alcoolică și markeri HBV au mai adesea o ciroză, însă beau semnificativ mai puțin decît cei fără markeri, sugerînd rolul infecției virale în apariția leziunilor hepatice. Un studiu recent [22] arată că nu există interacțiuni între cei doi agenți etiologici ai cirozei.

S-a demonstrat ulterior [82] că extractele hepatice provenite de la pacienții cu hepatită alcoolică acută realizează o inhibiție a indexului de migrare leucocitară, în timp ce pacienții cu ciroze, alcoolism sau hepatită virală, ca și voluntarii sănătoși nu au prezentat un astfel de răspuns.

Intervenția unui mecanism imunologic în patogenia cirozei alcoolice este atestat și de marea incidență a autoanticorpilor (antimușchi neted și antinucleari) la pacienții cu această boală [86]. Mihas și col. [82] consideră că leziunea hepatică prin etanol duce la eliberarea de proteine hepatice specifice, care devin antigenice pentru sistemul imun. Pe de altă parte, componentele hepatice neantigenice pot fi alterate de alcool și să devină astfel antigenice [87, 133].

Scanned with OKEN Scanner

5.2.1. ANTIGENUL HIALIN ALCOOLIC (H.A.-Ag.)

Nici steatoza și nici necroza indusă de etanol n-ar fi responsabile de hiperreactivitatea limfocitelor pacienților cu hepatopatie alcoolică. Cercetările recente au demonstrat că hialinul alcoolic (H.A.) are acest rol [30, 52, 55, 56, 132].

Hialinul alcoolic a fost izolat din ficatul pacienților cu hepatită alcoolică de către French și col. [29]. Compoziția chimică : este o glicoproteină ce conține acetilglucozamină, hexozamină și deoxizaharoză, cu greutate moleculară 700 000 [74] H.A. conține : proteine 55%, fosfolipide 4%, glucozamină 15%, deoxihexoză 18%, alfaaminoacizi 6% [36]. Studii ultrastructurale [127] indică faptul că H.A. se prezintă sub forma unui agregat de filamente tubulare. Prin cromatografie s-au izolat 5 fracțiuni distincte, cu greutate moleculară variind între 2 milioane și 40 000 [56] ; fracțiunile I și IV au cea mai mare activitate antigenică.

Încă Mallory, în 1911, a postulat că H.A. joacă un rol cheie în patogeneza cirozei la alcoolici. S-a sugerat că producerea H.A. poate depinde de interacțiunea dintre efectele etanolului și deficiențele nutriționale. Odată acesta acumulat, oricare ar fi mecanismul, contribuie la progresiunea leziunii hepatice (fig. 65).

Limfocitele sensibilizate față de H.A. elaborează factorii : blastogenic, de inhibiție a migrării, citotoxic, fibrogenic și de transfer. Astfel, adăugarea de H.A. purificat la cultura de limfocite produce o creștere semnificativă a factorului inhibitor al migrării leucocitare [41, 132]. Inducerea de către H.A. a indexului de migrare este însoțită de elaborarea de către limfocite de factori chemotoxici, citotoxici și fibrogenici. Acești produși, biologic activi, pot fi responsabili pentru progresiunea leziunii hepatice.

Recent s-a demonstrat că imunitatea mediată celular la hialinul alcoolic este transferabilă la subiecții normali. Se consideră că H.A. servește ca neoantigen și induce hiperreactivitatea limfocitelor [81]. Antigenul H.A. (.H.A.Ag.) poate fi detectat

Scanned with OKEN Scanner

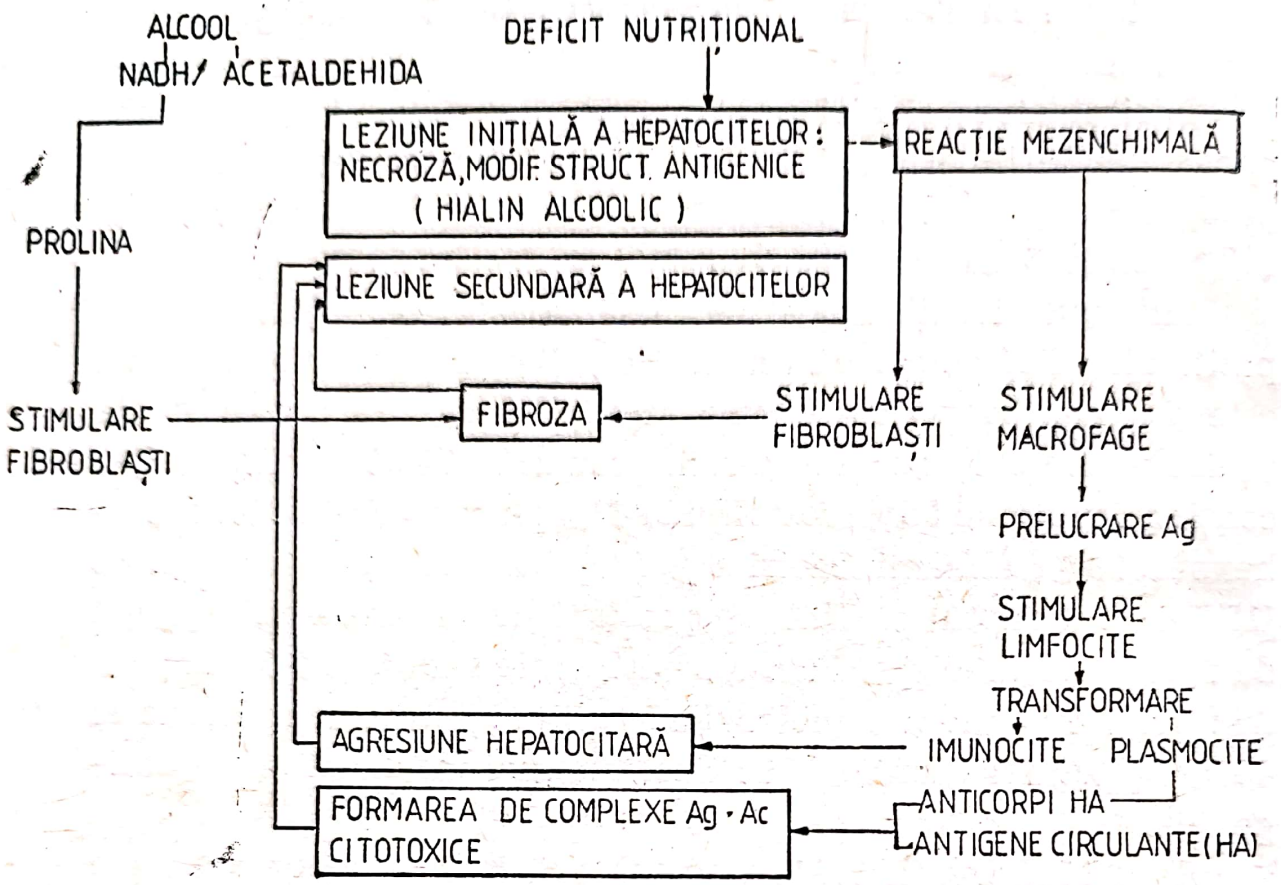


Fig. 65. Alcoolul — hialinul alcoolic — imunitatea — fibrogeneza.

în sensul pacienților cu hepatită alcoolică în faza de debut ; paralel apar și anticorpi față de H.A. (H.A.Ac.), care dispar odată cu vindecarea acestei leziuni, dar persistă în cazul evoluției hepatopatiei [76]. Pacienții care prezintă în ser H.A.Ac. au de asemenea crescut factorul blastogenic, de inhibiție a migrării, factorul fibrogenic și cel de transfer, atît față de ficatul autolog, cît și față de hialinul izolat și purificat [133].

H.A.Ag. și H.A.Ac. sînt specifici pentru hepatita alcoolică și nu se găsesc în serul altor afecțiuni hepatice. H.A. nu are efect de reactivare a limfocitelor obținute de la pacienții cu hepatită cronică activă sau ciroză biliară primitivă, în timp ce lipoproteina hepatică umană specifică (L.S.P. — [79]) produce o inhibiție a migrării leucocitare în aceste boli.

Grossman și col. [37] au demonstrat experimental că alterarea răspunsului imun celular în hepatopatia alcoolică se datorează acțiunii etanolului asupra timusului.

5.2.2. COMPLEXELE IMUNE

Unele studii [53] pledează pentru faptul că hepatita alcoolică evocă imunitatea umorală, reflectată prin prezența în serul pacienților de H.A.Ag. și H.A.Ac. În plus, complexele imune au fost demonstrate în ficat și rinichi la alcoolicii cu afecțiune hepatică. Lipsa lor în steatoză hepatică și prezența la cei cu hepatită și ciroză alcoolică sugerează existența unei corelații între severitatea bolii și formarea de imun complexe [91]. În serul pacienților cu hepatită alcoolică, fază precoce s-a evidențiat H.A.Ag. ; după 3—4 săptămîni de abstinență antigenul devine negativ, fiind urmat de apariția tranzitorie a H.A.Ac. [55]. Investigarea țesutului hepatic (prin eluție) relevă că pacienții cu hepatită alcoolică avansată sau ciroză etanolică activă au H.A.Ag., respectiv imun complexe, conținînd IgG și IgA [3].

Gauci și col. [34], folosind tehnica imunonefelometriei la laser, au relevat prezența complexelor imune circulante la pacienții cu hepatită alcoolică acută și ciroză hepatică, ceea ce confirmă existența unei perturbări a imunității umorale. Ar exista un răspuns imunologic la mai mulți antigeni, care sînt specifici sau nu hepatitei alcoolice acute. Concentrația complexelor imune (60 mg/l față de 15 mg/l la cei cu steatoză și doar 5 mg/l la martori) diminuă la jumătate cu sevrage-ul alcoolic.

În cazul cirozei alcoolice, complexele imune sînt corelate și cu antigenii alimentari, considerîndu-se că există un deficit de eliminare de către ficat a antigenilor alimentari sau o creștere a absorbției acestor antigeni la nivelul intestinului [2, 57, 125], alcoolul inducînd o creștere a permeabilității intestinale pentru macromolecule [130]. Mac Sween și col. [75] au detectat prezența anticorpilor antimembrană hepatocitară în hepatopatia alcoolică, incidența acestora crescînd cu gravitatea acesteia (8% în steatoză ; 22% în hepatita alcoolică și 30% în ciroză).

Se consideră [118] că în prima fază a hepatitei alcoolice un component antigenic al H.A. devine extracelular și duce la formarea de anticorpi. Subiecții cu hepatită alcoolică avansată dez-

Scanned with OKEN Scanner

voltă H.A.Ac. și o reactivitate imunologică mediată celular față de hialinul alcoolic.

Kawanishi și col. [58] au demonstrat existența unui deficit al limfocitelor supresoare din sîngele periferic al pacienților cu hepatopatie alcoolică activă ; un defect al acestor celule s-a constatat și în răspunsul față de H.A. Restaurarea funcției celulelor T supresoare s-a constatat la acești pacienți după ameliorarea clinică [59]. Defectul reversibil al activității celulelor T supresoare din hepatita alcoolică activă poate fi atribuit unui mecanism nespecific asociat bolii de bază : malnutriția (care alterează imunitatea celulară și umorală) sau acțiunea directă a alcoolului și/sau metaboliților săi.

5.2.3. ROLUL IMUNITĂȚII CELULARE

S-a demonstrat [46] că limfocitele de la pacienții cu hepatită alcoolică au o acțiune citotoxică crescută față de celulele hepatice hetero sau autologe, comparativ cu cele de la subiecții martori. Supernatantul limfocitelor, de la pacienții cu hepatită alcoolică incubat 5 zile cu H.A. purificat, are o acțiune citotoxică semnificativă asupra celulelor hepatice, arătînd că factorul citotoxic este elaborat de limfocitele sensibilizate. Preincubarea limfocitelor sensibilizate cu acetaldehidă crește citotoxicitatea față de ficatul autolog, peste cea obținută prin combinarea efectelor limfocitelor singure și acetaldehida singură. Se demonstrează astfel că toxicitatea etanolului și hiperreactivitatea limfocitelor, independente sau împreună, contribuie la producerea cirozei la pacienții cu hepatită alcoolică ce continuă sau nu să mai folosească alcool [50].

Cercetările efectuate de Miglio și col. [80, 81] au arătat că limfocitele citotoxice pentru hepatocite sînt prezente în cazurile de hepatită alcoolică acută, dar nu la cei cu ciroză hepatică inactivă. Celulele responsabile de citotoxicitate o reprezintă subpopulația T limfocitară K („Killer"), reacția imună fiind de

Scanned with OKEN Scanner

tip mediat celulară anticorp dependentă (ADCC), similar cu ceea ce se întîmplă în hepatita cronică activă virală [54].

Răspunsul imun este condiționat de prezența necrozei hepatocelulare și corpilor hialini și nu se datorează efectului direct al alcoolului asupra funcției limfocitului [43]. Cu toate acestea, unii autori au constatat o creștere a citotoxicității limfocitelor încă din stadiul de steatoză [73].

Limfocitele sensibilizate eliberează un factor care crește încorporarea prolinei în colagenul din ficat [27], al cărui marker serologic îl reprezintă colagen-peptidaza [21]. În plus, H.A. este chemotatic, această proprietate contribuind la acumularea în țesut a leucocitelor polimorfonucleare.

Trei tipuri morfologice au fost observate la pacienții cu hepatită alcoolică cu H.A.Ag și/sau H.A.Ac. circulanți [127] :

1. hialin fără necroză semnificativă sau activitate inflamatorie ;

2. hialin cu necroză hepatocitară și inflamație polimorfonucleară ;

3. hialin cu necroză hepatocitară și infiltrația mononucleară.

Complexele imune cu H.A. au fost detectate în ficatul din al doilea și al treilea grup. Complexele imune depozitate în ficat pot induce chemotaxie și necroză celulară. S-a demonstrat că IgG și IgA preluate din ficatul pacienților cu hepatită alcoolică sau ciroză hepatică activă reacționează cu H.A.—Ag. [132]. Demonstrarea unor astfel de complexe la pacienții cu ciroză activă, în absența H.A.Ag. și H.A.Ac. în ser, susțin ipoteza că toxicitatea celulară anticorp dependentă întreține progresiunea necrozei hepatocitelor.

Aceste cercetări susțin ipoteza după care, atît imunitatea mediată celular cît și complexele imune H.A. sînt caracteristice hepatitei alcoolice clasice, cu necroză hepatocelulară și inflamație polimorfonucleară, care adeseă se însoțește de leucocitoză, scăderea complementului și disfuncție renală. Necroza hepatocelulară cu inflamație mononucleară reprezintă o fază progresivă sau liniștită a acestui proces. Se adaugă, încă din stadiul

Scanned with OKEN Scanner

de steatoză, scleroza perivenulară cu valoare predictivă pentru dezvoltarea cirozei [126] și responsabilă de hipertensiunea portală la pacienții cu hepatită alcoolică [83, 131].

Determinarea limfocitelor T și B în sînge, la pacienții cu leziune hepatică etanolică, a indicat o scădere semnificativă a limfocitelor T față de subiecții martori sau alcoolici fără afecțiune hepatică [18, 128]. Astfel, în hepatita alcoolică limfocitele T au fost de 37 % ±19 ($p<0,001$) față de 54% ±16 ($p<0,001$) în ciroză stabilizată și 72% ±10 (n.s.) în steatoza hepatică (tabelul 3). Această scădere este mai evidentă în hepatita alcoolică, comparativ cu steatoza sau ciroza stabilizată, fiind pusă pe seama efectelor directe ale consumului excesiv și prelungit asupra acestor celule. S-a demonstrat in vitro, că o doză de alcool mai mare de 8 mg/ml adăugată unei culturi de limfocite produce moartea acestora [81].

Tabelul 3

Determinarea celulelor T și B la pacienții cu afecțiune hepatică alcoolică, fără hepatopatie și martori (după Williams și col. — [128])

	Celule T		Celule B		Nr. absolut al limfocitelor cel/mm³
	%	nr/mm³	%	nr/mm³	
Martori [34]	65±11	1 622±613	23± 5	571±295	2 516± 906
Alcoolici cu hepatopatie [49]	49±21 p<0,01	1 095±705 p<0,01	24±14 n.s.	476±281 n.s.	2 254±1 013 n.s.
Alcoolici fără afecț. hepatică [14]	63±10 n.s.	1 556±983 n.s.	31±10 p<0,01	952±569 p<0,01	2 533±1 479 n.s.

Snyder și col. [113] au studiat hipersensibilitatea cutanată întîrziată și testul transformării limfoblastice la concavalina A și fitohemaglutinină la 10 pacienți cu hepatită alcoolică severă, 9 cu ciroză alcoolică inactivă sau steatoză hepatică și 10 subiecți de control ; rezultatele obținute pledează pentru exis-

Scanned with OKEN Scanner

tența unei deprimări a imunității celulare constante în hepatita alcoolică. Constatări similare au făcut Hsu și Leevy [41].

Efectuînd testul rozetei E la pacienți cu hepatopatie alcoolică și martori, Banciu și col. [8] au constatat valori semnificativ scăzute la cei cu hepatită alcoolică și ciroză activă (Tabelul 4). Bars și col. au explorat imunitatea celulară la pacienți cu ciroză alcoolică prin teste cutanate, constatînd o incidență a anergiei la 53% [13].

Tabelul 4

Rezultate

		Martori	Hepat. ac. persist.	Hepat. cronică		Hepatopat alc.		Ciroză hep.	
				Persistentă	Activă	Steatoză	Hepat. alcool.	Activă	Inactivă
Nr. caz.		12	12	10	17	30	22	32	15
T. rozetei	$\bar{X}$	52,4	39,2	47,5	35,8	51,5	34,6	33,1	54,2
	d.s.	4,4	4,9	3,7	5,7	2,4	5,03	5,2	3,1
	p	—	0,01	N.S.	0,001	N.S.	0,001	0,001	—

15 pacienți HB_S (10,9%) : la 13 $R_E = 357 \pm 28\%$
5 cazuri adenociroză : $R_E = 324\%$

Referitor la subpopulația T limfocitară afectată, studiul întreprins de Prieto și Mutchnick [97] indică o scădere a activității celulelor T supresoare la pacienții cu hepatită alcoolică (—0,7 ± 5,3% față de 18,9 ± 4,6% la martori) și ciroza alcoolică (—4,1 ± 4,9% față de 15,8 ± 4,1% la martori); și la alcoolicii fără hepatopatie se constată o scădere (5,7 ± 3,4% față de 24,3 ± 6,2% la martori). Autorii emit ipoteza că ar exista un factor seric la pacienții cu hepatită și ciroză alcoolică ce interferează cu funcția celulelor T supresoare normale.

Scanned with OKEN Scanner

5.2.4. DETERMINISMUL GENETIC

În legătură cu sensibilitatea particulară față de etanol, respectiv la amorsarea imunologică a progresiunii leziunii hepatice alcoolice, se discută intervenția antigenului de histocompatibilitate [5, 109]. Astfel, prezența HLA — B.8 la un alcoolic ar fi responsabilă de dezvoltarea la acesta a unei afecțiuni hepatice cronice. Marea prevalență a HLA—B.8 la pacienții cu ciroză alcoolică activă este pusă pe seama faptului că acest antigen este legat de genele care favorizează un răspuns, anormal de crescut și prelungit, de anticorpi. Efectuînd un studiu privind incidența HLA — A_1 și HLA — B_8 la două grupuri etnice, Knodell și col. [60] nu au constatat diferențe semnificative ale fenotipului HLA între alcoolicii cirotici și necirotici. În opoziție, Bell și Nordhagen [16] găsesc prezența HLA — B_{40} la 49% din pacienții cu ciroză alcoolică și doar la 24% din alcoolicii fără ciroză ; aceasta pledează pentru existența unei determinări genetice a susceptibilității individuale pentru ciroza alcoolică.

Studiul alo-hemaglutininelor (anticorpii sistemului ABO) a arătat că titrul autohemaglutininelor anti B este mult mai crescut la pacienții cu ciroză alcoolică decît la martorii sănătoși [99]. Aceasta este o expresie a producerii exagerate de gamaglobuline ; ar fi vorba despre o stimulare imunitară nespecifică legată de pierderea unei funcții supresive de origine hepatică [108] sau de producerea unei substanțe nespecifice adjuvantă a imunității, sau, încă, de o hiperfuncție secundară a celulelor B (prin pierderea controlului celulelor T).

În cursul cirozei alcoolice au fost constatați atît autoanticorpi cît și aloanticorpi. Aceasta atrage atenția asupra unei disfuncții centrale a sistemului imunitar [42]. Totuși, ipoteza stimulării specifice nu exclude rolul concomitent al unei stimulări, probabil exagerate, prin structuri identice antigenului B. Stimulii antigenici ar putea fi de două tipuri :

— autoantigeni purtători de specificitate B, anormal liberați în circulație (autoanticorpi) ;

Scanned with OKEN Scanner

— heteroantigeni de tip viral sau bacterian, precum bacteriile tubului digestiv, dintre care un oarecare număr poartă specificități antigenice de tip B [116].

S-a constatat astfel la pacienții cu ciroză alcoolică creșterea anticorpilor specifici față de lipopolizaharide (LPS, de bacil coli [88] ; limfocitele B periferice ale pacienților cu ciroză alcoolică sintetizează anti-LPS in vitro.

Toate aceste date atestă existența unei „atmosfere" imunologice care condiționează perpetuarea leziunii hepatice etanolice. Dealtfel, Chen și col. [20] a evidențiat la pacienții cu hepatită alcoolică prezența unei reactivități imunologice la colagen. H.A. adăugat limfocitelor de la pacienții cu hepatită alcoolică produce o creștere semnificativă a factorului de inhibiție a migrării. Supernatantul de la aceste limfocite crește semnificativ incorporarea prolinei în colagen în culturile de fibroblaști și ficat uman. Această activitate poate fi importantă în conversia hepatitei alcoolice în ciroză.

Detectarea și studii seriate asupra H.A.Ag. și H.A.Ac. pot fi utile în diagnosticul și monitorizarea tratamentului hepatitei alcoolice [55, 76]. Astfel, absența H.A.Ag. și H.A.Ac. în serul pacienților cu hepatită virală acută sau cronică, hepatită medicamentoasă sau alte leziuni hepatice poate servi drept un test cu valoare practică pentru diagnosticul diferențial. Dispariția H.A.Ag. și apariția tranzitorie a H.A.Ac. este caracteristică pentru faza precoce a hepatitei alcoolice care răspunde la tratament.

Asocierea constantă a H.A.Ac. cu hepatita alcoolică progresivă, însoțită de activitatea imunologică mediată celular, sugerează că aceasta este o reflectare a potențialului progresiv al acestei faze a bolii. Unii pacienți pot dezvolta ciroza, chiar dacă se oprește consumul de alcool. Studii viitoare urmează să definească utilitatea acestor teste la alcoolicii cu steatonecroză sau ciroză activă fără hialin.

Încercînd o sinteză a bogatului material faptic acumulat în ultimele două decenii referitoare la modul de producere a leziunii hepatice alcoolice se pot desprinde două momente pa-

Scanned with OKEN Scanner

togenice esențiale : cel inițiator, de fapt etiologic, determinat de hepatotoxicitatea etanolului și a metaboliților săi, urmat, inconstant, de întreținerea și progresiunea leziunilor prin intervenția mecanismelor imune. Desigur, acestea sînt corelate cu gradul intoxicației etanolice și cu structura biologică particulară (imunologică și enzimatică), determinată genetic, a individului.

În faza inițială a hepatopatiei alcoolice, dinamica lezională este condiționată și dirijată predominant de acțiunea toxică directă a etanolului, respectiv a acetaldehidei. Prin apariția unor structuri hepatice modificate, cu particularități antigenice străine organismului, în condițiile nerenunțării la toxic, procesul patologic se menține în activitate, amplificîndu-se prin intervenția factorilor imunologici.

BIBLIOGRAFIE

1. Albot, G., Parturier-Albot, M., Boisson, J. *Pathogenie des hepatites alcooliques sabaigue.* În : *Foie et voies biliaires*, Expansion Scientique française, Paris, 1976.
2. Andre, F., Druguet, M., Andre, C. *Effect of food intake on circulating antigen-antibody complexes in patients with alcoholic liver disease.* Digestion, 1978, 17, 6, 554—559.
3. Andre, F., Andre, C. *Participation de l'immunoglobuline monomerique et dimerique a l'hypergammaglobulinemie de la cirrhose ethilique.* Biolog. et gastroenterol, 1976, 9, 12, 147—150.
4. Attali, P., Thibult, N., Buffet, C., Briantais, M. J., Papoz, L., Etienne, J. P. *Les marqueurs de virus B (HBV) chez les alcooliques chroniques.* Gastroenterol. Clin. biolog., 1980, 4, 12, 9, 16.
5. Bailey, R. J., Krasner, N., Eddelston, A. L. W. F., Williams, R., Tee, D., Doniach, D., Kennedy, L. A., Batchelov, J. R. *Histocompatibility antigen, autoantibodies and immunoglobulins in alcoholic liver disease.* Brit. Med. Journ., 1976, 6038, 2, 727—729.
6. Baldus, W. P. *Cirrhosis alcohol and ontlook.* Am. J. Dig. Dis., 1978, 23, 10, 865.
7. Banciu, Tr. *Aspecte patogenice actuale în hepatopatia etanolică.* Med. Internă, 1980, 32, 4, 307—316.

Scanned with OKEN Scanner

8. Banciu, Tr., Stroe Adela, Berinde, L., Ocica, I., *Aprecierea participării mecanismului imun în hepatopatia alcoolică prin testul rozetei E.* IV. Congr. naț. de Gastroent. Buc., 1981, pag. 119.
9. Baraona, E., Leao, M. A., Borowski, S. A. et al. *Alcoholic hepatomegaly: accumulation of protein in the liver.* Science, 1975, 190, 794—795.
10. Baraona, E., Matsuda, Y., Salaspuro, M., Finkelman, F., Lieber, C. S. *Acetaldehyde mediates the ethanolinduced decrease in liver microtubules.* Gastroenterology, 1977, 73, 5, 1212.
11. Baraona, E., Shaw, S., Lieber, C. S. *Liver amino acids and protein turnover after chronic alcohol consumption.* Gastroenterology, 1977, 73, 5, A 3.
12. Baraona, E., Matsuda, Y., Pikkarainen, P., Finkelman, F., Lieber, C. S. *Exageration of the ethanolinduced decrease in liver microtubules after chronic alcohol consumption. Role of acethaldehide.* Gastroenterology, 1979, 76, 5, 1274.
13. Bars, L., Beaugrand, M., Boussa, J., Ferrier, J. P. *Les testés cutanes chez cirrhotiques alcooliques: à quoi est liée l'anergie.* Gastroenterol. Clin. biolog., 1980, 4, 12, 916.
14. Basile, A. *Alcoholic liver disease.* Brit. Med. J., 1977, 2, 6082, 319.
15. Beaugrand, M., Dupont, T., Ferrier, J. P., Courance, A. M. *Étude des marqueurs seriques du virus B chez 77 malades atteints de cirrhose alcoolique compares a des temoins.* Gastroenterolog. clin. biolog., 1980, 4, 1 bis, 89 A.
16. Bell, H., Nordhagen, R. *HLA-antigens in patients with alcoholic cirrhosis.* XI. Int. Congress of. Gastroent., Hamburg, 1980, 164.
17. Bellobuno, A., Bellati, G., Tempini, S., Ideo, G. *Effect of ethanol administration on bilirubin metabolism and on bile salt dependent and independent fraction of bile flow.* XI. Int. Congr. of Gastroent., Hamburg, 1980, 279.
18. Bernstein, I. M., Webster, K. H., Williams, R. C. et al. *Reduction in circulating T limphocites in alcoholic liver disease.* Lancet, 1974, 2, 488—490.
19. Brunt, W. P. *Alcohol an the liver.* GUT, 1971, 12, 222—229.
20. Chen, T., Kiernan, T., Leevy, C. M. *Alcoholic hepatitis: cell mediated immunologic response to tipe I collagen.* Gastroenterology, 1978, 75, 5, 957.
21. Chen, T., Kiernan, T., Leevy, C. M. *Serum collagen peptidase: a marker of hepatic fibrogenesis in alcoholic liver disease.* Gastroenterology, 1979, 77, 5, A. 7.
22. Chevillotte, G., Durbec, J. P., Bidart, J. M., Gamate, R., Stamb, J. L., Gauthier, A. Sarles, H., Gerolami, A. *Relations virus B et consummation d'alcool dans les cirrhoses.* Gastroenterolog. clin. biolog., 1980, 4, 12, 919.
23. Cochrane, A. M. G., Mousouras, A., Portmann, B., Mc. Farlane, I. G., Thomson, A. D., Eddelston, L. W. F., Williams, R. *Lymphocyte cytotoxicity for isolated hepatocites in alcoholic liver disease.* Gastroenterology, 1977, 72, 5, 918—923.
24. Dousset, J. C., Fourcade A., Lamy, J. N., Soulla, G. *Étude des apolipoproteins CII et CIII des VLDL lors d'une consumation alcoolique chronique excesive.* Path. Biolog. 1980, 28, 7, 453—456.

Scanned with OKEN Scanner

41. HSU, C.C.S., LEEVY, C.M. *Inhibition of PHA — stimulated lymphocyte transformation by plasma from patients with advanced alcoholic cirrhosis.* Clin. Exp. Immunolog., 1971, 8, 749—760.
42. Husby, G., Skrede, S., Blomkoff, J. P., Jacobsen, O., Berg, K., Gjone, E. *Serum immunoglobulins and organ non specific antibodies in disease of the liver.* Scand. J. Gastroent., 1977, 12, 297—304.
43. Hütteroth, T. H. Niggeman, B., Meyer, Z., Buchenfelde, K. H. *Cellular immunity agains alcoholic hyalin in patients with alcoholic hepatitis.* XI. Intern. Congress of Gastroent., Hamburg, 1980, 234.
44. Iseri, O. A., Gotlieb, L. S. *Alcoholic hyalin and megametochondria as separate and distinct entities in liver disease associated with alcoholism.* Gastroenterology, 1971, 60, 1027—1035.
45. Jenkins, W. J., Ekel, R. W., Craig, J. W. *Alcoholic ketoacidosis.* JAMA, 1971, 217, 177.
46. Jenkins, W. J., Peters, T. J., *Mitocondrial enzyme activities in liver biopsies from patients with alcoholic liver disease.* GUT, 1978, 19, 241—244.
47. Jenkins, W. J., Peters, T. J. *Selectively reduced hepatic acetaldehyde dehydrogenase in alcoholics.* Lancet, 1980, 1, 8169, 628—629.
48. Jennet, R. B., Tuma, D. J., Sorell, M. F. *Effects of ethanol and its metabolites an microtubule formation.* Gastroenterology, 1977, 77, 5, A. 19.
49. Jordö, L., Allsan, R., Schersten, T. *Effect of long-term administration of diferent alcoholic-beverages to rats on liver metabolism and liver conjugation.* Digestion, 1974, 11, 183—193.
50. Junge, V., Kohl, A., Schober, A., Winckler, K. *Immunological aspects of alcoholic hepatitis.* Gastroenterology, 1978, 75, 1, 165.
51. Kakumuru, S., Leevy, C. M. *Cytotoxicity of acetaldehide and lymphocytes against isolated liver cells.* Gastroenterology, 1976, 70, 5, 985.
52. Kakumuru, S., Leevy, C. M. *Lymphocyte cytotoxicity in alcoholic hepatitis.* Gastroenterology, 1977, 72, 4, 594—597.
53. Kanagasundaram, N., Leevy, C. M. *Hepatic immune complexes in alcoholic hepatitis.* Gastroenterology, 1976, 71, 914.
54. Kanagasundaram, N., Chen, T., Leevy, C. M. *Autoimmunity in alcoholic hepatitis.* Gastroenterology, 1977, 73, 5, 1227.
55. Kanagasundaram, N., Kakumu, S. B., Chen, T., Leevy, C. M. *Alcoholic hyalin antigen and antibody in alcoholic hepatitis.* Gastroenterology, 1977, 73, 6, 1368—1373.
56. Kanagasundaram, N., Leevy, C. M. *The antigenic moiety in alcoholic hyalin: its identification and detection of AHAc by radioimmuno-assay. Gastroenterology,* 1979, 77, 5, A. 30.
57. Kater, L., Jöbsis, A. C. Baart, E. H., Kuyper, F., Vogten, A. J. M., Crijm, R. *Alcoholic hepatic disease specificity of IgA deposits in liver.* Ann. J. Of. Clinical Path., 1979, 71, 1, 51—57.
58. Kawanishi, H., Tavossolie, H., Schervish, E., Mac Dermott, R. *Deficiency of suppresor lymphocyte activity in chronic active lover disease.* Gastroenterology, 1978, 74, 5, 1128.

Scanned with OKEN Scanner

78. Mendenhall, C., Kromme, C. *The effect of chronic ethanol on monse liver cell growth and collagen sintesis.* Gastroenterology, 1979, 77, 5, A. 27.
79. Meyer zum Büschenfelde, K. H., Alberti, A., Arnold, W., Freudenberg, J. *Organ specificity and diagnostic value of cell-mediated immunity against a liver specific membrane protein: studies in hepatic and non hepatic disease.* Klin. Wsch., 1975, 53, 1061—1069.
80. Miglio, F., Stefanini, G. F., Bernardi, M., Fachini, A., Mariani, E., Gasbonini, G. *Cell mediated autoimunity in alcoholic liver disease. VI. Mondial Congress of Gastroent,* Madrid, 1978, 167.
81. Miglio, F., Stefanini, G. F., Bernardi, M., Fachini, A., Mariani, E., Gasbanini, G. *Lymphocytotoxicity in acute and chronic alcoholic liver disease: „in vitro" study on effecter cells.* Gastroenterolog. Clin. biolog., 1979, 3, 531—536.
82. Mihas, A. A., Bull, D. M., Davidson, O. S. *Cell — mediated immunity to liver in patients with alcoholic hepatitis.* Lancet, 1975, 1, 7913, 951—954.
83. Miller, F. J., Maddrey, N. C., Sheff, R. N. et al. *Hepatic venography and hemodinamics in patients with alcoholic hepatitis.* Radiology, 1975, 115, 313—317.
84. Morgan, D. P., Mendenhall, C. L. *The role of acetate in the pathogenesis of the acute ethanol induced fatty liver in rats.* Gastroenterology, 1977, 73, 5, 1235.
85. Morgan, M. Y., Scerlock, S. A., Scheuer, P. I. *Portal fibrosis in the livers of alcoholic patients.* Gut, 1978, 19, 1015—1021.
86. Munteiro, E., Meuses, M. L., Baptista, A., Pinto Correira, J. *Autoantibodies in alcoholic liver cirrhosis.* IV. Mondial Congress of Gastroent., 1978, Madrid, 119.
87. Munteiro, E., Pinto Correira, J. *Smooth muscle antibodies in alcoholic liver disease.* XI. Intern. Congress of Gastroent., Hamburg, 1980, 168.
88. Mutchnick, M. G., Kern, D. F. *In vitro synthesis of antibody to specific bacterial lipopolisacharide by B limphocytes of patients with alcoholic cirrhosis.* Gastroenterology, 1977, 77, 9, A. 30.
89. Nishimura, M., Hasumura, Y., Takeuchi, J. *Effect of an intravenous infusion of ethanol on serum enzymes and lipids in patients with alcoholic liver disease.* Gastroenterology, 1980, 78, 4, 691—695.
90. Oratz, M., Rothschield, M. A., Schreiber, S. S. *Alcohol, aminoacids and albumin synthesis. Effects of etanol, acetaldehyde and 4-methyl-pyrasole.* Gastroenterology, 1978, 74, 4, 672—676.
91. Penner, E., Albini, B., Milgrom, F. *Circulating immune complexes in alcoholic liver disease.* Gastroenterology, 1978, 74, 5, 1075.
92. Pequinot, G. *Die rolle der Alkohols bei der ätiologie von Leberzirrhosen in Frankreich.* Münch. Med. Wsch., 1962, 103, 1464—1468.
93. Pettigrew, N. M., Gaudie, R. B., Russel, R. J., Chandhuri, A. K. R. *Evidence for role of hepatitis virus B, in chronic alcoholic liver disease.* Lancet, 1972, 2, 7780, 724—725.

Scanned with OKEN Scanner

111. Shaw, S., Jayatilleke, E., Ross, W. A., Lieber, C. S. *Hepatic lipid peroxidation and glutathione depression after alcohol.* Gastroenterology, 1979, 77, 5, A. 41.
112. Sherlock, S. H. *Alcohol and the liver. Disease of the liver and hiliary system.* Blockwell Sc. Pub. Oxford, 1969, 412—425.
113. Snyder, N., Bessoff, I., Dwyer, J. M., Conn, H. O. *Depressed delayed cutaneons hypersensitivity in alcoholic hepatitis.* Ann. J. dig. dis. 1978, 23, 4, 353—356.
114. Sorell, M. F., Leevy, C. M. *Limphocyte transformation and alcoholic liver injury.* Gastroenterology, 1972, 63, 1020—1025.
115. Sorell, M. F., Turna, D. J., Schafer, E. C., Beerak, A. J. *Role of acetaldehyde in the ethanol — induced impetrement of glycoprotein metabolism in rat liver blices.* Gastroenterology, 1977, 73, 1, 137—144.
116. Stobo, J. D. *Cirrhosis and hypergammaglobulinemis.* Dig. Dis. and Sci., 1979, 24, 10, 737—740.
117. Stötzner, H. *Beitrag zur alcoholischen hepatitis.* Zbl. allg. Path., 1975, 119, 27—32.
118. Tarnawaski, A., Bogdal, J., Kirchmayer, S. *Immunological reactivity and acute phase proteins in alcoholics liver disease.* VI. World Congress of Gastroent., Madrid, 1978, 94.
119. Tk, Li, Borson, W. F., Dofeldecken, W. P. et al. *Isolation of II — alcohol dehidrogenase of human liver : is it a determinant of alcoholism ?* Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 1977, 74, 4378—4381.
120. Thaler, H. *Ätiologie und therapie der fettleber.* Dtsch. Med. Journ., 1972, 11, 648—653.
121. Thaler, H. *The effect of ethanol an the gastrointestinal tract.* XI. Intern. Congress of Gastroent., Hamburg, 1980, IX.
122. Thomas, M., Guedritt, Bertaux, N., Schwarzman, V., Infente, R. *Metabolisme de l'ethanol chez 18 grand alcooliques a foie sain.* Biol. Gastroent., 1973, 6, 139—149.
123. Thomas, M. *De l'alcool à la cirrhose.* Rev. Prat., 1976, 26, 51, 3559—3568.
124. Ugarte, G. *Passible relationship between the rate of ethanol metabolism and the severity of hepatic damage in chronic alcoholics.* Ann. J. Of. dig. dis., 1977, 22, 5, 406—410.
125. Vuitton, D., Trepo, C., Eloy, R. *Foie et immunité.* Gastroenterol., clin. biolog., 1977, 1, 799—820.
126. Waes, L V., Lieber, C. S. *Early perivenular sclerosis in alcoholic fatty liver : an index of progresive liver injury.* Gastroenterology, 1977, 73, 4, 646—650.
127. Wiggers, K. D., French, S. W., French, B. A. et al. *Ultrastructure of Mallory body filaments.* Lab. Invest., 1973, 6, 652—658.
128. Williams, R. C., Bernstein, I., Webster, K. H., Strickland R. G. *Reduction in circulating T limphocytes in alcoholic liver disease.* Lancet, 1974, 2, 7879, 488—490.
129. Willson, C., Morgan, D., Mendenhall, C. *Ethanol kinetics and fatty liver : diferences observed after acute and chronic wine consumption.* Gastroenterology, 1977, 73, 5, 1255.

Scanned with OKEN Scanner

6. CLINICA FICATULUI ALCOOLIC FORME ANATOMO-CLINICE

Ceea ce surprinde, pe plan clinic, în hepatopatia alcoolică, este penuria simptomatică, latența îndelungată a bolii, ca și tabloul cvasi-anodin al diverselor entități anatomo-clinice. Este și motivul pentru care, adeseori, pacientul se adresează medicului odată cu apariția semnelor de hipertensiune portală.

Desigur, nu trebuie să ne situăm pe poziții defetiste, să așteptăm apariția acelor „semne majore" ale bolii hepatice alcoolice. De multe ori, vagi simptome dispeptice, unele simptome generale (fatigabilitate, scădere ponderală), precum și unele manifestări hemoragice (epistaxis, gingivoragii), survenite la un consumator cronic de etanol, fără alte tare organice, sînt sugestive pentru afectarea hepatică alcoolică. Corelația este mai evidentă în contextul unei intoxicații alcoolice acute, cînd participarea hepatică îmbracă aspectul hepatitei alcoolice. În toate aceste situații, examenul fizic, cu punerea în evidență a hepatomegaliei, constituie elementul clinic decisiv al aprecierii hepatopatiei alcoolice.

Deși decizia diagnostică este, prin excelență, de esență morfologică [4, 31] îndeosebi în stadiul de steatoză hepatică, datele clinice nu-și pierd valoarea, cu condiția ca ele să fie minuțios și corect recoltate. Pe cazuistica personală [3], în steatoza hepatică simptomele funcționale au fost prezente la peste 65% din

Scanned with OKEN Scanner

cazuri, iar cele fizice la aproximativ 30% ; această incidență crește în celelalte forme ale hepatopatiei alcoolice.

După Ruyters [61], etilicii examinați într-un serviciu de medicină internă se prezintă adesea în modalități diferite :

1. Ei pot fi internați într-un serviciu de urgență pentru următoarele motive :

a) Simptome neuro-psihice foarte diverse.

— beție acută : Pacientul se află în stare de ebrietate, sau în perioadă de excitație, cu o concentrație de alcool plasmatic depășind 250 mg%. Peste 350 mg% survine amnezia sau coma. Se admite că moartea se produce la o concentrație de peste 470 mg%. Uneori, beția se manifestă printr-o simplă stare de rău sau „sincopă" ;

— psihoze : encefalopatie Wernicke, sindrom Korsakoff, delirium sau predelirium datorit sevrage-ului ;

— encefalopatie porto-cavă ;

— hiperglicemie gravă.

b) Hemoragie digestivă, care poate fi consecința unei :

— gastrite hemoragice (hepatită sau ciroză ca afecțiuni de fond) ;

— rupturi de varice esofagiene (ciroză) ;

— ulcerații sau ulcer gastro-duodenal (hepatită sau ciroză).

c) Decompensare ictero-ascitică la un stadiu avansat (ciroză).

d) Stări patologice diverse, cele mai multe de natură infecțioasă.

2. Bolnavi consultați în ambulator, motivul consultației fiind foarte variabil.

a) Examene de rutină, cu care ocazie se detectează o hepatomegalie sau teste hepatice alterate. Anamneza relevă natura alcoolică a acestora.

b) Simptome banale : astenie, tulburări digestive (anorexie, grețuri, vărsături), slăbire. Interogatoriul permite detectarea etilismului și, uneori, tulburări de comportament. Se adaugă semne de polinevrită sau miopatie. La examenul fizic se descoperă hepatomegalia.

Scanned with OKEN Scanner

c) Bolnavi cu o simptomatologie digestivă mai pregnantă însoțită de icter.

d) Bolnavii se prezintă cu o simptomatologie direct legată de o ciroză constituită.

În toate aceste situații o investigație complexă biologică și morfologică se impune pentru a preciza natura hepatopatiei, condiționarea ei etanolică [7, 28].

Vom prezenta în continuare diversele simptome și semne clinice constante în diferite entități anatomo-clinice ale hepatopatiei etanolice, încercînd, acolo unde este posibil, o explicație fiziopatologică a acestora.

6.1. STEATOZA HEPATICĂ

Andral și Cruveilhier, în 1829, descriu ficatul gras al tuberculoșilor, lăsînd să se înțeleagă că tuberculoza ar fi cauza directă a steatozei [65]. Addison în 1836 [1] și Rokitanski în 1849 stabilesc pentru prima dată, pe material autopsic, relația dintre încărcarea grasă a ficatului și excesul de etanol. Ulterior, noțiunea a căpătat accepțiuni diverse, adesea fiind asimilată cirozei hepatice, precum și corelarea ei cu deficiențele nutriționale. A fost repusă în drepturi, în ultimele decenii grație perfecționării mijloacelor de investigație, îndeosebi cea morfologică (endoscopică-histologică).

Este cadrul nosográfic cel mai frecvent al hepatopatiei etanolice, practic omniprezentă — în grade variabile — la toți consumatorii cronici de etanol [59]. În același timp este a — sau pauci — simptomatică, motiv pentru care incidența sa este foarte greu de apreciat. Lesch, din 3 165 biopsii, în 2 012 întîlnește steatoză hepatică (66,7%), iar din acestea din urmă, steatoza a fost indusă prin etanol la 879 cazuri (43,7%). Thaler [69], din totalul de 22 995 biopsii, 4 060 au fost făcute la alcoolicii cronici (17,7%); dintre aceștia, 2 108 (51,9%) au prezentat le-

Scanned with OKEN Scanner

ziuni de steatoză sau steatofibroză. În cadrul hepatopatiei alcoolice, steatoza constituie afecțiunea cea mai frecventă (37% după Lelbach — [47]). Dintr-un lot de 214 pacienți cu hepatopatie etanolică, verificată morfologic, steatoza a reprezentat 41,3% [3].

Tabloul clinic este necaracteristic, iar tulburările dispeptice dificil de corelat cu afectarea hepatică alcoolică, atunci cînd consumul de etanol este negat sau bagatelizat de pacient [49]. De aceea, trebuie insistat la interogatoriu în această direcție, cu mult tact, pentru a obține informații referitor la durata și cantitatea consumului de etanol. Desigur, trebuie eliminate alte suferințe digestive, inclusiv hepatice neetanolice, care pot prezenta simptome similare [6 a].

De regulă este prezent un sindrom dispeptic gastric hipostenic, expresie a gastritei etilice de acompaniament, cvasiconstantă, la care se adaugă dispepsia gazoasă ce traduce, pe lîngă tulburările intestinale disfermentative, și un grad minor de hipertensiune portală. Aceasta din urmă se datorește reducerii calibrului sinusoidal prin gonflajul hepatocitelor steatozice [50].

Simptomele funcționale adesea prezente la acești pacienți sînt reprezentate prin : senzație de greutate (apăsare) în hipocondrul drept, balonare, flatulență, disorexie (inapetență sau apetit exagerat), intoleranță pentru alimente grase, grețuri și vărsături. Menționăm „pituitele matinale“ (Mathieu) datorate incompetenței sfincterului esofagian inferior și esofagitei de reflux.

Dintre semnele generale sînt de reținut cele vizînd interesarea sistemului nervos, central și periferic, precum și repercusiunile metabolice ale alcoolismului cronic, un loc important revenind carențelor nutriționale.

Tulburările neuropsihice domină uneori tabloul clinic, determinînd spitalizarea pacienților în servicii de specialitate. Sînt prezente : tulburări de memorie și de comportament ce pot merge pînă la delirium tremens. Unele manifestări de encefalopatie, considerată drept alcoolică (psihoza Korsakov), recunosc și o cotă de participare hepatică. Investigarea complexă (inclusiv

Scanned with OKEN Scanner

morfologică) a acestor pacienți ai serviciilor de neuropsihiatrie ar contribui la depistarea (precoce) a lezării hepatice alcoolice. La un astfel de caz, aflat în evidența serviciului de psihiatrie, explorarea morfologică a relevat o hepatopatie etanolică majoră (ciroză cu hipertensiune portală subclinică), ignorată anterior.

Bode și col. [9], într-un studiu efectuat pe 371 bărbați internați pentru dezalcoolizare și investigați hepatic, arată că doar 15% din cei fără delirium tremens nu au prezentat semne de atingere hepatică.

Expresia carențelor nutriționale și tulburările metabolice o constituie scăderea în greutate și polineuropatia etilică. Mulți pacienți, 50—70%, prezintă parestezii ce pot merge pînă la nevralgii segmentare sau globale ale nervului sciatic. Neuropatia poate rezulta din procesele toxice, dar obișnuit este datorită depleției tiaminice sau, posibil, datorită deficitului de acid pantotenic, vitaminei B6, acid nicotinic și/sau vitamina B12. Se semnalează uneori prezența unei neuropatii vagale [22].

Examenul fizic ne oferă elementul major al recunoașterii încărcării grase hepatico-alcoolice : prezența hepatomegaliei. Aceasta este variabilă, în funcție de gradul steatozei. Confirmarea unui ficat mărit și elastic reușește în 80—90% din cazuri [68] numai cînd, înainte de palpare, se determină limita inferioară printr-o percuție superficială. Important este, pentru determinarea consistenței ficatului, ca în timp ce pacientul inspiră și expiră profund, mîna să se insinueze sub marginea inferioară hepatică. Un element caracteristic îl constituie variabilitatea hepatomegaliei în raport cu consumul abuziv de alcool sau cu sevrage-ul. Adesea constatăm hepatomegalii de 4—6 cm sub rebord, care, după cîteva zile de abstinență etanolică, se reduc simțitor. Acest „ficat în acordeon“ aduce în discuție intervenția, alături de steatoză, și a unei componente vascular-congestive în producerea sa. În același timp, regresarea hepatomegaliei, paralel cu sevrage-ul, atrage atenția asupra reversibilității procesului steatozic hepatic.

Scanned with OKEN Scanner

De regulă, splina nu este mărită ; prezența splenomegaliei atrage atenția asupra unui stadiu mai avansat al hepatopatiei etanolice sau o altă condiționare etiologică.

La examenul general atrag atenția unele modificări cutanate. În afara capilorozei, care realizează „faciesul etilic" și a palmelor roșii prezente la 30% din cazurile stadiului II ale ficatului gras, adesea este prezentă porfiria cutanată tarda. Aceasta se manifestă sub formă de bule, eroziuni, macule atrofice și epidermofragilitate pe partea dorsală a mîinilor. Această fotodermatoză, datorită unui dismetabolism al porfirinelor și fierului, se întîlnește, mai ales, în steatozele hepatice ale marilor băutori de vin [16].

Apariția timpurie a xantoamelor eruptive sau a xanteplasmei denotă o tulburare în metabolismul lipidic ; ele apar atunci cînd nivelul seric al trigliceridelor depășește 1 500 mg% [14].

Tot ca o expresie a tulburărilor metabolice este prezența tofilor gutoși la mîini și picioare.

6.1.1. SINDROMUL ZIEVE

Este o manifestare clinică particulară a steatozei hepatice alcoolice, deschisă de L. Zieve (citat — [67]), în 1958, plecînd de la 20 observații culese în 8 ani la „Minneapolis Veterans Hospital". Este vorba despre un sindrom ce grupează la un etilic cronic : icterul de tip colestatic, hiperlipidemia și anemia hemolitică.

Clinic, se constată o fază prodromală de cîteva săptămîni manifestată prin :

a) alterarea stării generale : anorexie, astenie intensă, slăbire ;

b) dureri abdominale : în hipocondrul drept, epigastrice sau în bară.

Scanned with OKEN Scanner

Se instalează apoi triada ce delimitează sindromul :

1. Icterul cu bilirubină mixtă, predominînd cea conjugată, ceea ce, alături de creșterea fosfatazei alcaline, atrage atenția asupra naturei sale colestatice [54].

2. Hiperlipemia, relevată de lactescența serului prelevat a jeun. Este mixtă, cu predominanța trigliceridelor.

3. Anemia, de tip hemolitic : bilirubinemie ridicată, mare reticulocitoză periferică și eritroblastică medulară ; rezistența globulară normală și testul Coombs negativ.

Explorarea morfologică hepatică relevă steatoza : e vorba de o „steatoză acută" etanolică.

Evoluția spontană, rapid regresivă (în legătură cu sevrage-ul alcoolic), în 2—3 săptămîni. Cel mai rapid dispare hiperlipidemia, icterul în cîteva zile, iar steatoza în 4—6 săptămîni.

Afecțiunea survine, mai ales, la băutorii intermitenți.

Referitor la patogenia simptomelor din cursul acestei steatoze acute, se consideră că icterul este de tip colestatic prin compresiunea mecanică a canaliculelor biliare de către hepatocitele dilatate de veziculele grăsoase. În ceea ce privește hiperlipidemia, aceasta s-ar datora scăderii, sub acțiunea alcoolului, a activității plasmatice a unei lipoproteinlipaze, rezultînd un defect de epurare a acizilor grași plasmatici [13]. Anemia este de tip hemolitic, printr-un factor extraeritrocitar (lizolecitină, formată din lecitină sub acțiunea fosfolipazei A pancreatice eliberată în exces) ; după alții [67], hemoliza s-ar datora modificării compoziției în lipide a membranei eritrocitare.

6.1.2. ALTE FORME CLINICE DE STEATOZĂ [68]

a. **Steatoza acută, forma pseudochirurgicală.** Se manifestă fie sub forma unui sindrom icteric obstructiv dureros, fie ca un sindrom abdominal acut pseudoperforativ. În prima eventualitate, asistăm la instalarea relativ bruscă a unui icter cu caracter obstructiv însoțit de dureri abdominale, hepatomegalie și uneori

Scanned with OKEN Scanner

ușoară ascită (sindrom ictero-ascitic). A doua situație este dominată de durere violentă abdominală, ce pretează la confuzii cu afecțiuni chirurgicale (colecistita acută, litiază veziculară etc.).

b. **Steatoză, formă pseudoinfecțioasă.** Debut brusc, la un alcoolic cronic, cu febră de tip pseudomalaric și hepatomegalie steatozică. Dacă nu se intervine la timp, această formă este grevată de mortalitate mare.

6.2. HEPATITA ALCOOLICĂ

Deși, în 1889, Ackermann a intuit rolul necrozei celulare în geneza cirozei, istoria naturală a hepatitei alcoolice începe în 1911, cînd Mallory demonstrează că alcoolul, prin acțiunea toxică directă, poate să producă necroză hepatocitară. După două decenii, Fissinger și Albot [2], reluînd concepția lui Mallory, confirmă rolul degenerativ hepatocelular al alcoolului. Dar, conceptul de hepatită alcoolică se impune abia în ultimele decenii. Termenul a fost utilizat, pentru prima dată, de către Cates în 1941 (citat [62]) : hepatita acută a alcoolicului. Apoi, în 1961—1963, Becket și Green folosesc termenul de hepatită alcoolică acută [60].

Este un cadru anatomo-clinic eterogen, trăsătura comună constituind-o reacția inflamatorie mezenchimală pe plan morfologic ; nu este necesar să includă steatoza, fibroza sau ciroza, deși ele sînt frecvent asociate [46]. Incidența sa se situează cu mult sub cea a steatozei hepatice. Doar aproximativ 10% din marii băutori cronici fac hepatită alcoolică [8, 20]. Pe un lot de hepatopatii alcoolice complex investigate [3], incidența sa reprezintă 19,5%.

Dificultatea aprecierii incidenței reale rezultă și din terminologia diversă atribuită acestei afecțiuni : necroză hialină sclerozantă (Edmondson — 1963, citat [56]), steatonecroză [2, 33],

Scanned with OKEN Scanner

hepatită steatozică [23], sau hepatită de însoțire a ficatului gras [71]. Noțiunea de hepatită alcoolică reunește, după Galamboș [25], atît condiționarea etiologică cît și componenta inflamatorie, cu expresie clinică și morfologică.

Tabloul clinic, destul de polimorf și necaracteristic, diferă după cum este vorba de hepatita alcoolică acută, subacută sau cronică. Există și cazuri asimptomatice, îndeosebi în formele cu evoluție cronică. Alteori, tabloul clinic al hepatopatiei este estompat de manifestările extrahepatice ale alcoolismului, ceea ce poate duce la ignorarea sa.

6.2.1. HEPATITA ALCOOLICĂ ACUTĂ

Se poate prezenta sub înfățișare clinică variabilă, de la evasilatență sau paucisimptomatică, cum se întîmplă în cele mai multe cazuri, pînă la manifestări clinice evidente, cu icter și abdomen ascitic, cum se întîlnește în hepatita alcoolică fulminantă [39]. Uneori, tabloul clinic se aseamănă cu cel al unei hepatite virale [12], dar aspectul morfologic este diferit [66].

Debutul este în general brusc : la un băutor cronic, în urma unei libațiuni masive și prelungite (alcoolism cronic cu un paroxism recent — [20]), apar manifestări de dispepsie acută gastro-biliară : dureri epigastrice și în hipocondrul drept, grețuri și vărsături bilioase, anorexie. Se adaugă simptome generale : astenie, subfebrilități, slăbire în greutate, și manifestări hemoragipare : epistaxis, gingivoragii, uneori hematemeză (aceasta datorită, de fapt, disjuncției eso-gastrice în cadrul eforturilor de vomă — sindrom Mallory-Weiss). Apare apoi un icter variabil, uneori destul de pronunțat, expresie a colestazei intrahepatice [29], ceea ce pretează la confuzii cu hepatita virală, unii bolnavi fiind îndrumați la serviciile de boli infecțioase. Cînd tabloul clinic este dominat de icter, se realizează hepatita alcoolică acută — forma colestatică, ce ridică probleme de diag-

Scanned with OKEN Scanner

nostic diferențial cu icterul obstructiv (litiaza veziculo-coledociană infectată). De regulă, sînt prezente și semnele „impregnației" etanolice : tremurături, parestezii, tulburări neuropsihice (în cadrul encefalopatiei Gaget-Wernike, adesea combinată cu elemente de encefalopatie portală — [5]). În forma fulminantă se instalează rapid semnele de insuficiență hepatică, comă și deces ; această eventualitate este extrem de rară, de regulă combinată cu o pancreatită acută [6, 35].

Examenul obiectiv relevă subicterul scleral și/sau cutanat, hepatomegalie variabilă, în general francă (6—18 cm). Ficatul este mărit uniform, neted, de consistență fermă și indolor. În formele grave (hepatita alcoolică fulminantă sau hepatita alcoolică acută cu evoluție malignă — [16]), alături de hepatomegalia voluminoasă, cu ficat dur sensibil, se adaugă frecvent : ascită, hemoragii cutaneo-mucoase.

Incidența simptomelor majore (icterul, ascita, encefalopatia, hemoragia digestivă) este apreciată de Krasner și col. [40] la 55%. Biologic se constată teste funcționale hepatice alterate și modificări hematologice. Pe prim plan se situează citoliza (SGOT mai crescut, date fiind leziunile mitocondriale), colestază (hiperbilirubinemie, predominînd directă și fosfataza alcalină crescută de peste 5 ori N.), sindrom hepatopriv (hiposerinemie, teste de crază alterate, colinesterază scăzută), valori mult crescute ale gama-glutamil-transpeptidazei (pînă la de 20 ori față de normal). Este prezentă leucocitoza cu polinucleoză ; uneori veritabile reacții leucemoide [17].

Referitor la evoluția manifestărilor clinice, în forma comună a hepatitei alcoolice, aceasta este, în general, favorabilă ; supuși sevrage-ului și unui tratament ergonal, simptomele regresează în 1—2 săptămîni, paralel constatîndu-se și o ameliorare a testelor biologice. În formele fulminante, mortalitatea atinge procente însemnate : 15—20% (după Thaler, citat [36]). Michel și col. [55] relatează o mortalitate de 60% în următoarele 13 luni de la puseul acut. Mai greu este de apreciat evoluția ul-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 5

Principalele semne ale hepatitelor alcoolice și cirotice *

S. clinică	Galamboș 1972 %	Boiven și Fauvert 1968 %
Hepatomegalia	80	74
Splenomegalia	20—40	2,5
Icterul	30—50	6
Dureri abdominale	30—50	0
Febra	30—65	56

* După Chaput și col. [25].

terioară a procesului histologic, studiile bioptice iterative fiind limitate. Se semnalează [55] procentul mare (60%) de evoluții cirogene. În orice caz, evoluția în timp este guvernată de stoparea sau continuarea consumului de etanol. Un studiu efectuat de Crasner și col. [40] pe 293 pacienți cu hepatopatie etanolică arată că supraviețuirea la 5 ani este de 60% la cei care au stopat băutura și doar 41% la cei care au continuat să bea, remarcîndu-se și diferențe evidente în funcție de sex, în defavoarea femeilor.

O parte din cazurile cu hepatită alcoolică acută trec într-o evoluție subacută sau cronică [15, 32].

Ceea ce surprinde, uneori, este evoluția hemodinamică portală cu retrocedarea completă și definitivă a ascitei („ascită fugace"); aceasta atrage atenția asupra faptului că hipertensiunea portală din hepatita alcoolică acută este datorită necrozei și fibrozei centrolobulare și nu nodulilor de regenerare ca în ciroză.

6.2.2. HEPATITA ALCOOLICĂ SUBACUTĂ

Tabloul clinic este dominat de triada :

a. Icter cu caracter progresiv.

b. Sindrom hemoragipar.

Scanned with OKEN Scanner

c. Manifestări de encefalopatie portală sau hepatocelulară.

Se instalează de regulă în continuarea unei hepatite alcoolice acute, la un băutor cronic cu paroxism recent, frecvent obez, la care accidentul este declanșat de o infecție asociată (colibaciloza sau tuberculoza diseminată).

Icterul este de tip hepatocelular și colestatic, datorit necrozelor celulare extinse (veritabile „colapsuri celulare"), ce antrenează și dezordini canaliculare [9]. Adesea se însoțește de febră, în legătură cu o infecție canaliculară (angiocolită) sau subfebrilități produse de puseele de necroză celulară („febra citolitică"). Icterul nu este, în general, influențat de tratament.

Sindromul hemoragipar se manifestă prin hemoragii cutaneomucoase și viscerale (digestive, îndeosebi), care precipită instalarea insuficienței hepatice.

Într-un interval relativ scurt (pînă la 2—3 luni), apar semnele de encefalopatie cu obnubilare, dezorientare în timp și spațiu, agitație psihomotorie, delir [10].

Evoluția este adesea mortală, fie într-un tablou de insuficiență hepatocelulară acută sau comă, fie într-un tablou de atrofie subacută. Alteori, se instalează ciroza într-un interval de timp de sub 1 an [34].

Examenul obiectiv relevă starea gravă : pacient icteric, emaciat dar cu abdomen voluminos (ascitic), prezența purpurei cutanate și steluțelor vasculare, foetor hepatic și „flapping tremor". Ficat mărit, dur, sensibil și neregulat. Se adaugă splenomegalie moderată.

Există posibilitatea de stabilizare la cei care nu au semne de ciroză.

Biologic se constată : hiperbilirubinemie (peste 15 mg%) cu predominanța celei directe, hipoproteinemie (5,9 g %) cu hiposerinemie (<2,5 g%). Teste de citoliză pozitive (valori foarte mari ale SGOT îndeosebi), și valori mult crescute ale fosfatazei alcaline, alterarea testelor de crază.

Scanned with OKEN Scanner

6.2.3. HEPATITA ALCOOLICĂ CRONICĂ

Este, de regulă, secundară hepatitei alcoolice acute, instalîndu-se în continuarea ei sau la distanță față de episodul acut, dar poate avea și alură primitivă cînd momentul acut a trecut neobservat. De fapt, odată inițiată leziunea hepatică, perpetuarea ei se face independent de momentul etiologic, derularea ei depinzînd de amorsarea imunologică. Este o etapă comună tuturor hepatopatiilor cronice active, motiv pentru care și tabloul clinic are manifestări asemănătoare. Ceea ce îi conferă particularitate (etiologică) este „terenul" etilic și lipsa altor momente inițiatoare ale bolii cronice de ficat, îndeosebi episodul viral (inclusiv lipsa markerilor serologici ai acestuia). Examenul histologic este în măsură să aducă precizări.

Simptomatologia este dominată de dispepsia hepatobiliară cu coloratură duodenală și intestinală (veritabilă dispepsie interdigestivă), cunoscut fiind tropismul toxietanolic asupra întregului tract digestiv, inclusiv pancreasul. Bolnavii prezintă : grețuri, inapetență pînă la anorexie, gust amar, balonări, tulburări de tranzit (mai frecvent sindrom diareic, expresie a gastritei și enteritei atrofice etanolice). Se știe că alcoolicul tipic cu hepatopatie are un istoric de neglijare a alimentației în cursul băuturii, atribuit, în mare parte, efectelor cerebrale ale etanolului.

Tulburările nutriționale de aport se împletesc cu cele datorate malabsorbției, realizînd un sindrom de malnutriție destul de caracteristic. Slăbirea în greutate se însoțește de tulburări trofice : piele uscată — atrofică cu erupții de tip pelagroid, ragade (expresie a ariboflavinozei), glosită de tip Hunter (prin deficit în acid folic și vitamina B_{12}), disfagie sideropenică (Plummer-Vinson) ; se adaugă neuropatia periferică și anemia (secundară microhemoragiilor sau deficiențelor nutriționale în fier, acid folic, vitamina B_6 sau vitamina B_{12} — anemie de tip parabiermerian). Ocazional sînt prezente și hipovitaminoza A, beriberi, pelagra sau scorbutul, în patogenia cărora, pe lîngă carența vitaminică, intervine deficitul în microelemente (Zn, Mg, Mn, Mb-45).

Scanned with OKEN Scanner

Intensitatea manifestărilor sindromului de malnutriție, ca dealtfel însăși evoluția hepatopatiei, este condiționată de stoparea sau continuarea consumului de etanol, starea socio-economică a pacienților, natura alimentației, cum a constatat grupul lui Connell [14], pe un studiu efectuat simultan la Cincinati — Ohio și Dublin.

În raport cu avansarea spre ciroză își fac apariția și tulburările endocrine privind hormonii steroizi (oestrogeni), insulina.

Examenul clinic pune în evidență hepatomegalia însoțită sau nu de splenomegalie. Subicterul este cvasiconstant.

Biologic se constată modificări în grad variabil a tuturor sindroamelor funcțional-biochimice hepatice ; se remarcă testele de activitate mezenchimală (gamaglobuline, imunoglobuline) și cele de citoliză.

6.3. STEATOFIBROZA

Este o entitate latentă clinic sau pauci simptomatică, fiind vorba, în general, de un proces inactiv, urmare a unei hepatite alcoolice vindecate (cicatricial) la un alcoolic care a încetat să mai bea. Reprezintă un procent relativ scăzut în cadrul hepatopatiei alcoolice : 7,4% [3].

Din punct de vedere funcțional, se remarcă prezența unui subicter ce se accentuează la suprasolicitări sau abuzuri alimentare. Este expresia „jenării" scurgerii bilei în căile biliare, ca urmare a benzilor de fibroză și hepatocitelor încărcate gras.

Manifestarea clinică se poate defini cu termenul de „dishepatism" sau așa-zisa „insuficiență hepatică medico-mondenă". Dintre simptome menționăm : dispepsia gazoasă, hepatalgia de efort și o stare de disconfort (astenie, somnolență postprandială). Bolnavul „simte" că are ficat, iar medicul constată hepatomegalia ; este vorba despre un ficat de consistență fermă, cu marginea inferioară tranșantă și suprafață neregulată.

Scanned with OKEN Scanner

Uneori se constată semne (ușoare) de hipertensiune portală : meteorism, discretă circulație colaterală pe flancuri.

Explorarea biologică relevă, de regulă, teste funcționale hepatice normale ; se poate constata, totuși, discretă hiperbilirubinemie, testele de traversare (BSP) moderat pozitive.

Referitor la evoluția acestei forme „stinse" de hepatopatie etanolică, se apreciază că există posibilitatea „reactivării" ei în legătură cu reluarea consumului etanolic. În această situație, se adaugă manifestările clinice ale hepatitei alcoolice, precipitîndu-se instalarea cirozei.

6.4. CIROZA HEPATICĂ ALCOOLICĂ

Constituie cadrul nosografic binecunoscut al hepatopatiei alcoolice, a cărei descriere datează de aproape 150 ani (Addison 1836). Din păcate, recunoașterea ei clinică este tardivă, expresia clinică a sindromului de hipertensiune portală, care o definește, indicînd o fază avansată — ireversibilă a bolii. Dezvoltarea sa insidioasă, latența clinică îndelungată, compatibile cu o activitate normală, explică diagnosticul tardiv al bolii, uneori, în faza decompensării vasculare-ascitogene [27]. Un procent important (30% după Conn — citat [63]) se recunoaște autopsic.

Desigur, interesul pentru un diagnostic în stadiile inițiale constituie un deziderat ce poate fi realizat numai printr-o supraveghere permanentă a marilor băutori și, îndeosebi, a celor cu hepatită alcoolică în antecedente [41]. În stadiul latent al cirozei se va recurge la o anamneză și examen atent. De multe ori, vagi simptome dispeptice (inapetență, grețuri, balonări), unele simptome generale (fatigabilitate, scădere ponderală), precum și unele manifestări hemoragice (epistaxis, gingivoragii) survenite la un consumator cronic de etanol, fără alte tare organice, sînt sugestive pentru suferința hepatică. Prezența la acești pacienți a unei hepatomegalii ferme, neregulate și a ste-

Scanned with OKEN Scanner

luțelor vasculare atestă natura cirogenă a simptomatologiei cvasianodine.

Procentul cirozei, în cazul pacienților spitalizați cu hepatopatie alcoolică, rămîne încă destul de ridicat, 31,6% [3]. Se apreciază că aproximativ 10% din marii băutori fac ciroză [45, 70] și că 1/3 din hepatita alcoolică ajunge la ciroză [26].

Din punct de vedere clinic, ciroza matură se manifestă prin combinarea, în grad variabil, a simptomelor celor cinci mari sindroame binecunoscute :

1. Sindromul hipertensiunii portale cu triada : meteorism ireductibil și dispepsie gazoasă, circulația colaterală (șuntul portosistemic) cu consecințele sale (hemoragia digestivă) și encefalopatia portală.

Manifestările encefalopatiei pot lua o alură acută sau cronică [18]. Cele acute se asociază, cel mai adesea, icterului și sindromului edemo-ascitic. Encefalopatia se manifestă la debut prin tulburări de comportament, cu alternanța apatiei și fazelor de agitație psihomotorie, iritabilitate, dezorientare. Apoi apare o stare confuzională și o somnolență progresivă. Examenul fizic pune în evidență semnul cel mai specific : asterixisul (flapping-tremor) : brațul întins înainte, mîna în extensie, după un timp de latență apar mișcări de flexie și extensie a mîinii (din articulație radio-carpiană și metacarpo-falangiene).

Alte anomalii neurologice : hipertonia difuză de tip extrapiramidal hiperreflectivitatea osteo-tendinoasă și, uneori, un semn Babinski.

Referitor la aprecierea cantitativă a encefalopatiei hepatice, aceasta este o „artă dificilă și imprecisă“ (Conn, citat [53]). Biochimic, amoniemia și aminoacidemia se corelează cu testele psihomotrice, fiind cele mai utile în depistarea encefalopatiei subclinice [53]. Creșterea acizilor aromatici de tipul fenilalanină și tirozină, cu scăderea acizilor aminați cu lanțuri ramificate de tip valină, izoleucină și leucină, duce la acumularea de falși neurotransmițători de tipul feniletanolaminei și octopaminei, care dislocă norepinefrina (neurotransmițătorul adevărat).

Scanned with OKEN Scanner

La alcoolicii cronici cu hepatopatie se realizează o intricare a encefalopatiei hepatice cu cea alcoolică [5], encefalopatia hepato-alcoolică. În patogenia ei, pe lîngă mecanismele semnalate, mai intervin [24].

— potențarea de către alcool a hipoglicemiei reactive,

— tulburările selective ale catecolaminelor și serotoninei ce reduc răspunsul la tiamină,

— reducerea debitului sanguin cerebral.

În unele situații se pune problema cotei de participare hepatică în encefalopatia survenită la un alcoolic fără hepatopatie manifestă clinic. Un studiu efectuat la acești pacienți [5] a arătat că determinările biochimice (amoniemie, piruvicemie, lactacidemie), cuplate cu dozarea gama-GTP realizează anumite configurații caracteristice diverselor forme de encefalopatie (tabelul 6).

La cazurile cu creșterea semnificativă a amoniemiei și a gama-GTP se suspectează existența unei lezări hepatice avan-

Tabelul 6

Parametrii investigați		Alcoolici cronici (n=34)		Hepatopatii cronice nealcoolice	
		cu hepatopatie (n=16)	fără afectare hepatică (n=18)	Hepatite cronice (n=6)	Ciroze hepatice (n=3)
Fenomenologie neuro-psihică		+++	±—+++	—	±
Amoniemia gama %	$\bar{x}$	191,3	121	88,6	126,3
	d.s.	70,3	33,5	31,5	—
Piruvicemie mg %	$\bar{x}$	2,7	2,74	0,8	1,5
	d.s.	0,82	1,2	—	—
Lactacidemie mg %	$\bar{x}$	15,76	16,65	—	16,1
Gama — GTP U./l.	$\bar{x}$	80,5	42,6	31,4	26,6
	val. extreme	18,4— 211,6	18,4— 105,8	17,6— 45,2	

Scanned with OKEN Scanner

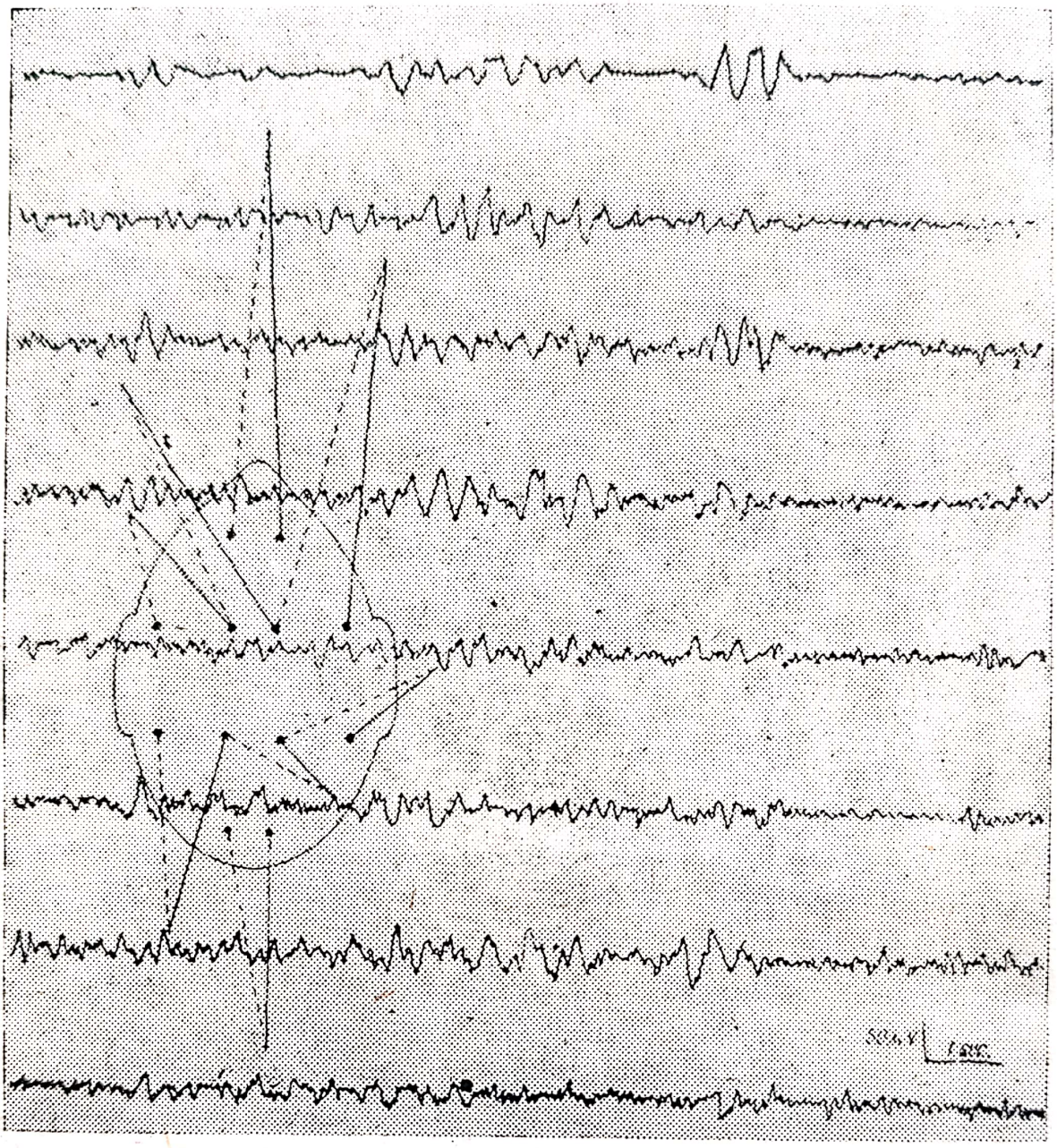


Fig. 66. Aspectul traseului E.E.G. în encefalopatia alcoolo-hepatică.

sate, cu prezența șuntului porto-sistemic, confirmat endoscopic. Valorile amoniemiei de peste 250 gama% sînt un indiciu al iminenței encefalopatiei portale. În aceste cazuri, la electroencefalogramă se pun în evidență ritmuri delta monomorfe difuze și, adeseori, elemente trifazice de formă trapezoidă (fig. 66).

Tot ca o expresie a sindromului de hipertensiune portală este prezența, uneori, a venei xifo-ombilicale (ciroza Cruveilhier-Baumgartner).

Scanned with OKEN Scanner

2. Sindromul ascito-edematos cu patogenie complexă (hiposerinemie, tulburări de permeabilitate capilară, limforagie glissoniană, tulburări hidroelectrolitice). Ascita rezistentă la tratament este un semn de rău augur [11].

3. Sindromul hemoragipar, expresia tulburărilor profunde ale crazei sanguine prin deficit de sinteză hepatică a factorilor coagulării, dar și prin trombocitopenia datorită hipersplenismului. Se manifestă prin epistaxis — gingivoragii, hemoragie digestivă (gastroragia „en nappe") și cutanată.

4. Sindromul icteric, de natură hepato-celulară dar și cu componentă colestatică ; uneori este revelator pentru grefarea unui carcinom. Intensitatea sa este extrem de variabilă, dar, de regulă, el este cu atît mai intens cu cît evoluția bolii este mai severă. În 2 din 3 cazuri este contemporan cu apariția ascitei și această asociere are o mare valoare pentru diagnosticul cirozei. Se adaugă pruritul persistent, generalizat, produs de retenția sărurilor biliare.

5. Sindromul neuroendocrin, expresia tulburărilor profunde metabolice cu răsunet asupra sistemului nervos central, dar și encefalopatiei alcoolice care determină atrofie cerebrală [44]. Sînt prezente destul de precoce tulburări de memorie, la care se adaugă tulburări psihice (delir, dezorientare, crize de agitație) și ale stării de conștiență (somnolență — obnubilare pînă la comă).

Lipsa de neutralizare a hormonilor (oestrogeni, în special) are drept expresie clinică prezența ginecomastiei, steluțelor vasculare, palme roșii și dispariția pilozității toracice. S-au constatat [72] valori plasmatice crescute ale prolactinei la pacienții cu ciroză alcoolică. Oestradiolul plasmatic este crescut, în timp ce testosteronul este scăzut [48]. Hiperplazia și hipertrofia celulelor de prolactină în hipofiza anterioară la bărbații cu ciroză hepatică a fost constatată de către El Etrely și Grunzel (citați [72]). Se adaugă efectul alcoolului asupra testosteron 5-alfa-ring-reductazei (scăderea sa), enzimă ce controlează metabolismul testosteronului în ficat [30]. Se vor avea în vedere și tulburările tiroidiene [64].

Scanned with OKEN Scanner

Examenul fizic pune în evidența hepatomegalia (dură, neregulată, cu marginea inferioară ascuțită, indoloră) sau, dimpotrivă, atrofia hepatică însoțită de o splenomegalie variabilă. Hepatomegalia depinde de stadiul evolutiv al cirozei, de steatoza și colestaza eventual asociate [37]. Splenomegalia se detectează clinic în 30—50% din cazuri, fiind însoțită sau nu de hipersplenism.

Desigur, datoria și obiectivul major al clinicianului constă în recunoașterea constituirii cirozei, care are o perioadă de latență de mai mulți ani pînă la apariția simptomelor majore. În acest sens, la marii băutori sau cei cu hepatită alcoolică în antecedente se vor urmări semnele clinice de insuficiență hepatică :

a) Semne vasculare, cum sînt :

— eritemul palmar : roșeața eminențelor tenare și hipotenare ;

— nevii stelari (angioame pulsatile arteriolare în teritoriul venei cave superioare), ce pot dispare cînd starea bolnavului se ameliorează. Evoluția angioamelor stelare este deci paralelă cu cea a insuficienței hepatocelulare : ele apar, se accentuează dacă ea se agravează și se atenuează cînd ea regresează ;

— petele albe („white spots") : zone cutanate rotunde, mai albe decît restul pielii, corespunzătoare unei ischemii datorită scurtcircuitelor vasculare ;

— cianoza importantă, consecință a unor microșunturi intrapulmonare ce duc la diminuarea saturației arteriale în oxigen.

— degetele hipocratice cu unghii albe, datorate microșunturilor periferice și scăderea concentrației albuminei serice.

— creșterea lunulei unghiei se observă în 80% din ciroze, predominînd la nivelul policelui și indexului.

b) Tulburări endocriniene :

— diminuarea libidoului și potenției, amenoree la femei ;

— absența pilozității și ginecomastia.

Aceste tulburări sînt atribuite nu numai clearance-ului hepatic diminuat al oestrogenilor (s-a demonstrat existența unei scăderi semnificative a enzimei hepatice testosteron 5 α-A-rin-

Scanned with OKEN Scanner

reductaza, implicată în metabolismul hepatic al sterolilor — [30]), dar și conversiei periferice crescute a testosteronului în estradiol, paralel cu o producție diminuată de testosteron ; sistemul de feed-back hipotalamo-hipofizar este, de asemenea, perturbat [37]. Crize hipoglicemice, consecința unui hiperinsulinism bazal ca urmare a unei degradări hepatice scăzute a insulinei [64].

c) Diateza hemoragică : hematoame, purpură.

Alte semne sînt imputabile intoxicației alcoolice însăși : hipertrofia paratiroidiană și boala Dupuytren, constatate frecvent în ciroza Laennec.

Ar mai fi de amintit tulburările de pigmentație, frecvente în ciroza alcoolică, mai ales în cazul hemocromatozei, dar și prin deficit corticosuprarenal (adisonism).

Se insistă și asupra unor simptome de alarmă :

1. Febra, expresie a unui puseu de hepatită alcoolică sau a unei endotoxinemii sistemice [51] prin alterarea funcției de clearance a ficatului față de endotoxinele intestinale.

2. Durerea în hipocondrul drept, evocă apariția unui hepatom (adenociroza).

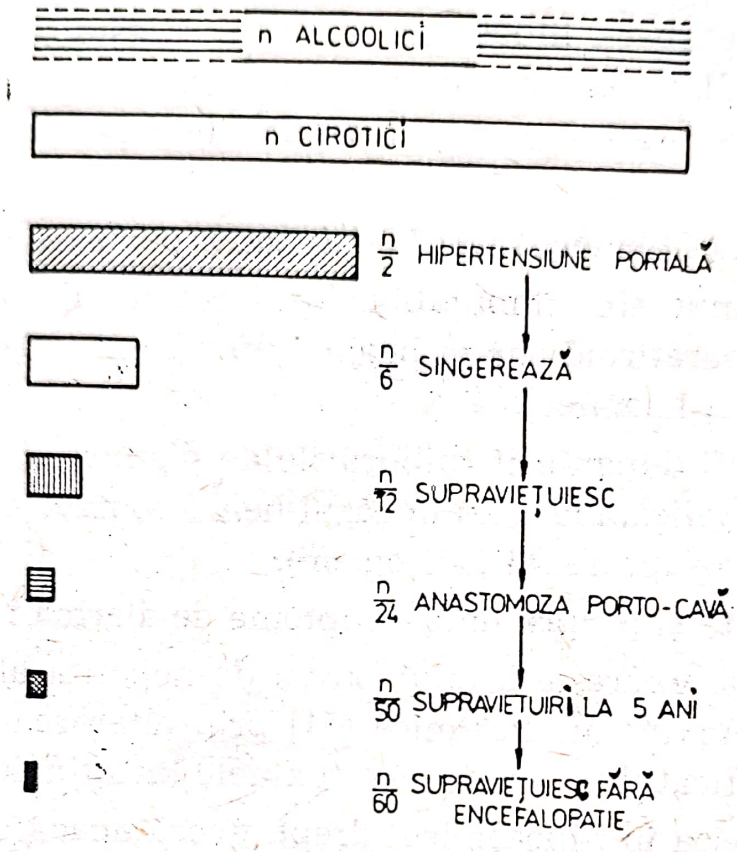
3. Icterul, ca prim simptom clinic al unei ciroze (icterul revelator), expresie a unui hipersplenism sau revelator al decompensării cirozei.

Explorarea biologică oferă deja un grad de pozitivitate crescut a testelor funcționale hepatice, deși se cunoaște o „latență“ biologică (în raport cu morfologia) de aproximativ 15%. Dintre testele cu sensibilitate crescută menționăm : clearance-ul la BSP sau ^{198}Au dozarea γ-GTP, colinesteraza serică. Pentru detectarea endotoxinemiei se poate recurge la „limulus gelation test“ (LGT), (principiu : o proteină a celulelor sanguine de limulus polyphenus coagulează sub formă de gel în prezența endotoxinelor bacteriilor gramm negative).

De semnalat și scăderea debitului sanguin hepatic [42].

Scanned with OKEN Scanner

Referitor la evoluția naturală a cirozei alcoolice, redăm schema lui Maillard și Flemant [52] :



Evoluția și rata mortalității în ciroza alcoolică este corelată cu stoparea sau continuarea consumului de etanol. O ameliorare a supraviețuirii a fost constatată în ciroza incipientă sau moderată după eliminarea alcoolului [58].

În ceea ce privește hemoragia gastro-intestinală, complicația redutabilă a cirozei, s-a demonstrat că gradul hipertensiunii portale nu este predictiv pentru riscul hemoragiei [43], gradientul presiunii suprahepatice blocate suprapresiunea suprahepatică liberă (PSHB/PSHL) nu diferă în raport cu prezența sau nu a ascitei și varicelor esofagiene [21].

Hemoragia survine la aproximativ 1/6 din cirotici, mortalitatea imediată sau în anul care urmează acesteia este de pînă la 75% [19].

Scanned with OKEN Scanner

6.5. HEMOCROMATOZA ALCOOLICĂ

Este adesea o ciroză etilică cu hepatosideroză. Se deosebește de hemocromatoza primitivă idiopatică prin aceea că, încărcarea ferică este moderată ; la testul cu desferal eliminarea urinară a fierului este mică (sub 5 mg/24 ore), (fig. 67).

Prevalența alcoolismului la bolnavii cu hemocromatoză este de 25% ; în ciroza alcoolică, pe de altă parte, se constată frecvent depozite de fier, mai ales în ciroza secundară consumului de vin [57].

Supraîncărcarea cu fier la alcoolici se explică prin :

— modificări în absorbția fierului mediate de etanolul însuși ;

— creșterea conținutului în fier al băuturilor alcoolice (mai ales vinul roșu conține mari cantități de fier). Așa se explică

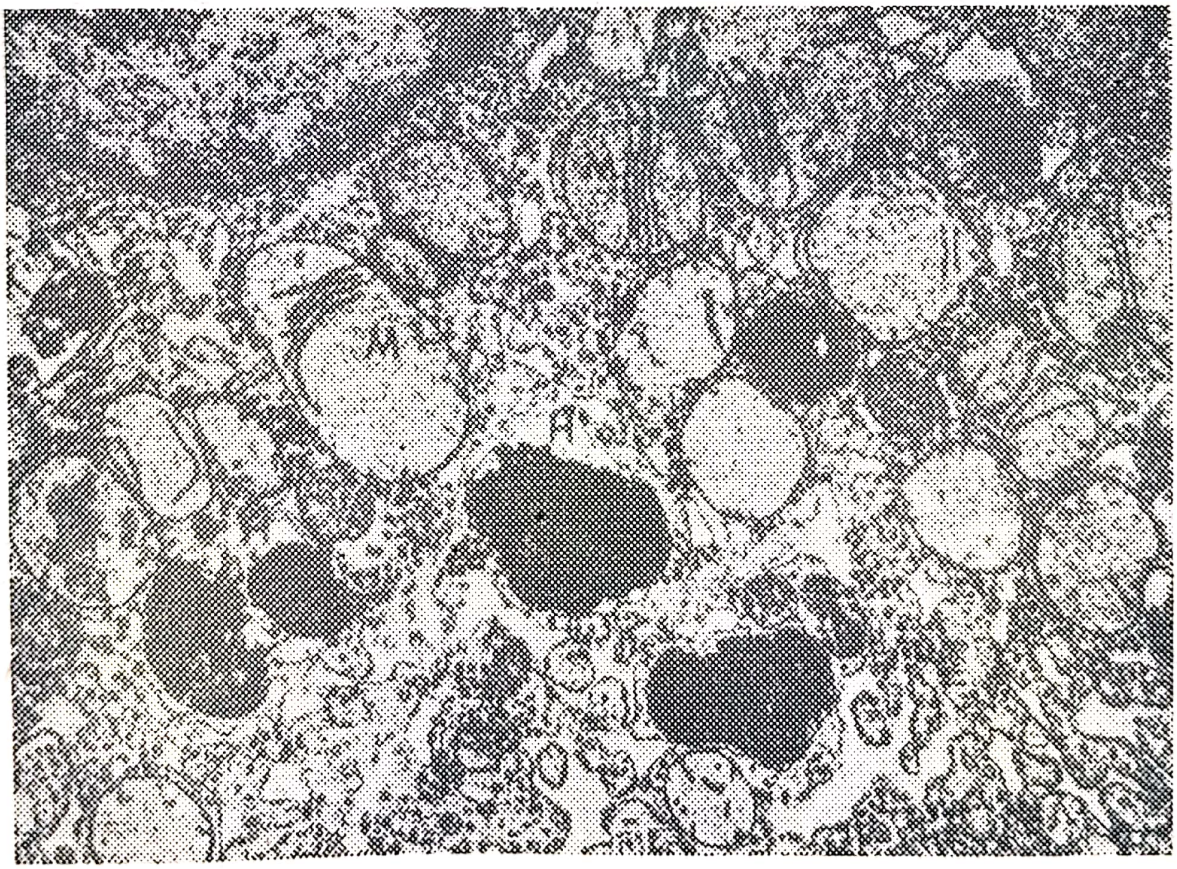


Fig. 67. Hemocromatoză. Agregarea cristelor mitocondriale (M), dilatarea reticulului endoplasmatic și acumulare de granule de hemosiderină. M.E.×11 500. (După Marcus).

Scanned with OKEN Scanner

faptul că la băutorii britanici, care nu consumă de regulă vin, nu se constată hemocromatoză (Barry — citat [38]).

Incidența diverselor grade de sideroză hepatică în hepatopatia alcoolică este estimată la 57,3%. De fapt, o sideroză semnificativă (gradul III) este prezentă doar la 7—10% din precirozele alcoolice.

BIBLIOGRAFIE

1. Addison, T. *Observations on fatty degeneration of the liver.* Guys Hosp. Rep., 1836, 1, 476.
2. Albot, G., Parturier Albot, M., Boisson, J. *Les hepatites alcooliques subaigue et cirrhogene.* Foie et voies biliaires, Expans., Scientif. Franc., Paris, 1976.
3. Banciu, Tr. Berinde, L., Prodan, P., Patroi, Fl., Tudose, N., Daian, E. *Studiu clinico-epidemiologic privind prevalența și formele anatomo-clinice ale hepatopatiei etanolice.* Med. Int., 1981, 4, 363—370.
4. Banciu, Tr., Prodan, P., Berinde, L. *Valeurs de la laparoscopie dans le diagnostic des formes et des etats de la steatose hepatique.* IV. Congr. Mond. d'Endoscop., Madrid, 1978, 106.
5. Banciu, T., Weidenfeld, H., Ciocîrdel Maria, Sgăvîrdea, C., Ocica, I. *Hepatic component in alcoholic encephalopathy.* Médecine Interne, 1982, 20, 1, 67—72.
6. Barbu, N., Străin, R., Vasiliu, L. *Hepatita alcoolică acută* (prezentare de caz). U.S.S.M., Gastroenterol., Timișoara, 1980.

6. a. Barbu, N., Banciu T., Barta, P., Turcu Luminița. *Steatoza hepatică alcoolică : epidemiologie, patogenie, clinică, tratament.* Med. Int., 1982 (sub tipar).

7. Basile, A. *Alcoholic liver disease.* Brit. Med. J., 1977, 2, 6082, 319.
8. Blendis, L. M. *Incidence of alcoholic liver disease.* Lancet, 1975, 2, 7933, 499.
9. Bertram, Ph. B. *Alcoholic hepatitis with prolonged intrahepatic cholestasis.* Gastroenterology, 1978, 74, 2, 279—281.
10. Bode, J. Ch., Wöttge, E., Kahm, O., Korb, G. *Leberschäden bei chronischen Alkoholikern mit und ohne delirium tremens.* Dtsch. Med. Wsch., 1976, 101, 29, 1081—1087.
11. Capone, R. R., Buhac, I., Robert, Sc. D., Kohberger, C., Balint, J. A. *Resistant ascites in alcoholic liver cirrhosis.* Am. J. Dig. dis., 1978, 23, 10, 867—871.

Scanned with OKEN Scanner

7. DIAGNOSTICUL FICATULUI ALCOOLIC

Recunoașterea hepatopatiei alcoolice este dificilă datorită, pe de o parte, latenței clinice îndelungate, pe de altă parte existenței unui risc inegal al lezării hepatice etanolice.

Teoretic, orice consumator de etanol este un potențial hepatopat. De fapt, afectarea hepatică este corelată cu cantitatea și durata consumului de alcool ; se adaugă un element mai dificil de apreciat, acea susceptibilitate individuală față de toxic [33, 64, 73], condiționată de factori genetici. Nu sînt de ignorat nici factorii socio-economici, carențele nutriționale [74, 111]. Toți acești factori explică dificultatea estimării procentului hepatopatiei alcoolice la consumatorii cronici de etanol ; se dau limite foarte largi : 10 pînă la 40% [12, 111].

Dacă diagnosticul formelor grave (hepatita alcoolică subacută) sau a celor avansate (ciroza matură) nu întîmpină dificultăți, recunoașterea celorlalte forme, respectiv surprinderea fazelor incipiente, impune necesitatea unei depistări active la băutorii cronici. Este de subliniat implicația practică curativo-profilactică a unei astfel de acțiuni. În plus, în cazul hepatitei alcoolice acute ca și al cirozei, se pune problema diferențierii de alte etiologii ale suferinței hepatice.

Scanned with OKEN Scanner

7.1. POSIBILITĂȚI DE DEPISTARE ȘI DIAGNOSTIC

Cercetările din ultimul deceniu vădesc o preocupare deosebită pentru găsirea unor teste de depistare a hepatopatiei alcoolice cu valoare screening, ca și a unor „markeri" umorali sau morfologici ai lezării hepatice.

Caracteristicile ce trebuie îndeplinite de un test biochimic efectiv [31] :

1. Ingestia excesivă prelungită de alcool să producă o modificare semnificativă și persistentă a parametrilor testului.

2. Modificările testului să fie detectabile și după o perioadă de timp de la stoparea băuturii.

3. Testul să nu fie afectat semnificativ de ingestia acută de alcool („social drinker").

4. Bolile concurente (în special hepatice), drogurile și factorii dietetici să nu afecteze marcant testul.

5. Testele biochimice să fie convenabile și ușor de efectuat.

Dispunem astăzi de o veritabilă „baterie de teste biologice : biochimice, hematologice, imunologice cu valoare în depistarea și afirmarea hepatopatiei alcoolice. Confirmarea acesteia, ca și precizarea formei și stadiului, o aduce explorarea morfologică. Și în acest domeniu, cercetările recente au furnizat elemente cu valoare de specificitate și predicție referitor la tendințele evolutive ale hepatopatiei [25, 30].

Desigur, aplicarea acestor metode de depistare și diagnostic se va face diferențiat, ținînd cont de accesibilitatea și valoarea testului folosit la diverse eșaloane ale asistenței medicale. Testele de mare fiabilitate se vor folosi pentru „triajul" marilor băutori și a „suspecților" de atingere hepatică, care urmează a fi spitalizați și supuși unor investigații complexe. Nu va trebui omis interogatoriul și chestionarea (MAST=Michigan Alcoholism screening test) prin care se identifică 98% din alcoolici în spital (Selzer, citat [42]).

Scanned with OKEN Scanner

7.1.1. TESTE BIOLOGICE

1. Gama-glutamil-transpeptidaza (γ-GTP) serică

Constituie un veritabil test screening pentru depistarea alcoolicilor cronici și a hepatopatiei alcoolice [14, 45, 116].

Descoperită în 1950 în rinichiul de berbec, γ-GTP este enzima care catalizează scindarea hidrolitică a peptidelor, eliberînd aminoacizi sau peptide cu moleculă mai mică. Ea servește ca transportor de aminoacizi sub formă de gama-glutamil-peptide. Enzima este prezentă în serul normal, provenind din sistemul hepato-biliar.

Tehnica dozării enzimei este spectrofotometrică : serul, la care se adaugă substratul în tampon Tris — HCl se incubează la 25° timp de 20 minute, apoi se pipetează acid acetic. Se citește extincția probei față de martor la 405 mm, în maximum o oră de la adăugarea ultimului reactiv.

Activitatea enzimei se exprimă în U/l. Valori normale : 6—28 U/l la bărbați și 4—18 U/l la femei.

În 1972 Rosalki și Rău [100] au evidențiat creșterea valorilor serice ale enzimei în alcoolism, de 2 pînă la 20 ori, la 71,9% din cazuri. Această creștere, arată autorii, rezultă invariabil din afectarea hepato-biliară sau pancreatică, enzima fiind absentă în musculatura scheletată sau miocardică.

Creșterea valorilor serice ale γ-GTP la un alcoolic cronic nu relevă neapărat lezarea hepatică, aceasta fiind prezentă doar atunci cînd aceste valori depășesc de peste 10 ori valorile normale [78]. O creștere a γ-GTP este o suspiciune de alcoolism ; dacă nivelul seric al enzimei diminuă după cîteva zile de sevraj (8 zile) și fără tratament inductor, diagnosticul de alcoolism poate fi afirmat. Deci, dozarea γ-GTP poate face triajul alcoolicilor și, în același timp, permite controlul abandonării acestuia.

Valorile constatate la alcoolicii fără afectare hepatică și cei cu hepatopatie alcoolică sînt redate în tabelul 7.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 7

Autorul	Cazuistica	Valorile -GTP mU/ml, X±D
1. Rosalki (1972)	Alcoolici : B (56)	60
	F (20)	50
2. Lamy (1975)	Ciroză : Alcoolică	139±108
	Nealcoolică	49± 40
3. Aron (1977)	Alcoolici :	
	— nesevraţi (120)	59
	— sevraţi (102)	45
	Cirotici	65
4. Teschke (1978)	Steatoză hepatică alcoolică	137±36
5. Fontan (1978)	Băutori excesivi	70,94
	Alcoolici cronici	137,43
6. Banciu (1979)	Alcoolici cr. (93)	40,7±31
	Ciroză : — alc. (12)	118,5±68
	— p.v. (5)	26,6±11,8
	Hep. alc. ac. (7)	239,2±74

De remarcat faptul că, în cirozele neetilice (postvirale), în lipsa colestazei, a neoplaziei sau a unei terapii inductoare enzimatice, valorile γ-GTP sînt doar moderat crescute, ceea ce permite diferenţierea faţă de ciroza etanolică [7, 32]. Dealtfel, prezeţa colestazei, chiar şi la pacienţii cu hepatopatie etanolică, este însoţită de creşteri mari (de peste 4 ori faţă de normal) şi ale fosfatazei alcaline serice [94].

Valori foarte mari ale γ-GTP pledează pentru hepatita alcoolică (cu sau fără pancreatită de însoţire), în absenţa metastazelor hepatice [24] sau a icterului obstructiv [7, 34]. Aceasta serveşte şi ca test diferenţial faţă de hepatita virală [32].

Referitor la valoarea dozării enzimei în depistarea marilor băutori şi a hepatopatiei etanolice latente, un studiu efectuat pe o populaţie cu risc etanolic crescut [11] a relevat aceste virtuţi ale testului. Din cei 128 subiecţi investigaţi, 27 (21,1%) au prezentat valori anormale (tabelul 8).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 8

	Valorile -GTP u/l		
	Normale 0—20	Moderat 20—50	Mari 50
Nr. caz	101	12	15
%	78,9	9,4	11,7

În general, se constată o relație cvasiliniară între valorile gama-GTP și cantitatea zilnică medie de alcool ingerată și cu durata în timp a consumului de etanol (21,8 ani, în medie, la cei cu teste pozitive față de numai 8,6 ani la cei cu gama GTP normală). Incidența hepatopatiei alcoolice, decelată clinico-biologic, a fost de 29,6% la cei cu teste pozitive (16,6% la cei cu valori moderat crescute și 40,3% la cei cu valori mari ale γ-GTP).

La un lot de 97 consumatori cronici de etanol spitalizați, procentul de teste pozitive γ-GTP a fost de 44,2% [12]. Hepatopatia etanolică a fost detectată (morfologic) la 21 din cei 43 pacienți cu valori crescute ale γ-GTP, forma și stadiul acesteia fiind corelate cu intensitatea testului (tabelul 9) :

Tabelul 9

Forma hepatopatiei alcoolice	Valorile γ-GTP : u/l		
	50	51—150	peste 150
Steatoza	4 (20%)	7 (46,6%)	1 (12,5%)
Hepatita alcoolică	—	1 (6,6%)	4 (50%)
Ciroza	—	1 (6,6%)	3 (37,5%)

Există deci șansa depistării unei lezări hepatice alcoolice la 52,6% din alcoolicii cu valori crescute ale gama γ-GTP.

Mult discutat este mecanismul prin care se produce creșterea valorilor serice ale γ-GTP în alcoolismul cronic. Explicația

este departe de a fi univocă. Multiple studii clinice și experimentale au fost dedicate acestei probleme. Majoritatea autorilor [51, 68, 100, 114, 125] o atribuie inducției enzimatice microsomale de către etanol.

S-a sugerat [46] că creșterea activității plasmatice a γ-GTP poate fi, în parte, atribuită activității crescute a enzimei din microsomii hepatici, ceea ce nu s-a confirmat, întru totul, experimental [51, 84]. Dozările recente ale enzimei efectuate de Teschke și col. [114], atît în ser cît și în ficat la 10 pacienți martori și 10 cu steatoză hepatică alcoolică, au indicat valori semnificativ crescute la alcoolici (tabelul 10), sugerînd rolul major în această creștere al inducției hepatice a enzimei.

Tabelul 10

	Martori	Steatoza alcoolică	p
Ser	15±4 u/l	137±36 u/l	0,025
Ficat	2,6±0,4 u/g	5,2±0,6 u/g	0,01

(După Tesche și col. — [114]).

Un studiu similar efectuat de Selinger și col. [105] aduce unele precizări în legătură cu mecanismul acestei creșteri a valorilor enzimei în hepatopatia alcoolică față de alte hepatopatii (tabelul 11).

Tabelul 11

Histologia hepatică	γ-GTP în țesut hepatic	γ-GTP serică	Conc. % serică a Concavalinei A
Normal (10)	27±2,8	18±2,9	27
Hepatopatie alcoolică (9)	74±3,5	310±103	57
Ciroză biliară primitivă (9)	33±5,0	274± 85	58
Hepatită cronică activă (5)	41±6,7	29± 7,4	—
Hepatită cronică persistentă (3)	27±3,5	27± 14	—

Scanned with OKEN Scanner

Concentrația hepatică a gama-GTP este semnificativ crescută numai în hepatopatia alcoolică, iar cea serică atît în ficatul alcoolic cît și în ciroza biliară primitivă, paralel cu o creștere semnificativă a sialo-gama GTP serice (recunoscută prin scăderea legăturilor sale cu concavalina A). Aceste date sugerează că mecanismul creșterii serice a γ-GTP în ficatul alcoolic și ciroza biliară este diferit. Alcoolul crește activitatea hepatică a γ-GTP și poate produce eliberarea izoenzimelor γ-GTP fetale din ficat în ser.

Cercetări experimentale [17, 41, 125] au confirmat creșterea (dublarea) activității microsomale a gama-GTP pe gram de ficat și pe miligram de proteine microsomale. La șoareci supuși unei alimentații cu etanol după care au făcut steatoză hepatică s-a constatat :

— o creștere cu 50% a conținutului hepatic în citocromul P_{450} ;

— activitatea microsomală a γ-GTP mai mult decît dublată ($p<0,01$) ;

— activitatea plasmatică a γ-GTP moderat crescută ($p<0,05$) ;

— creșterea cu 40% a activității γ-GTP pe gram de mucoasă intestinală.

Pentru a preciza dacă această creștere a activității γ-GTP hepatice și intestinale se datorează inducției microsomale, Ebihara și col. [41] au administrat șoarecilor timp de 3 săptămîni fenobarbital ; a rezultat o creștere semnificativă a citocromului P_{450} și activității γ-GTP.

Rezultă deci, că activitatea serică a γ-GTP la alcoolici își are originea numai parțial în microsomii hepatici, o cotă importantă revenind enzimei intestinale, care a fost evidențiată histochimic la nivelul marginii in perie intestinale [59, 110].

Un studiu recent [27] privind corelația dintre gama-GTP și 10 leziuni histologice, apreciate de o manieră semi-cantitativă, la 92 pacienți cu hepatită alcoolică a arătat că există o corelație semnificativă a γ-GTP cu : clarifierea celulară, steatoza și hipervascularizația fibrozei. Legătura cu clarifierea celulară evocă o

Scanned with OKEN Scanner

alterare a epurației γ-GTP de către hepatocit. Corelația cu hipervascularizația fibrozei sugerează, dimpotrivă, o creștere a sintezei γ-GTP de către epiteliul canaliculelor biliare prezente în fibroză. Absența legăturii cu necroza indică faptul că γ-GTP nu este o enzimă de citoliză. Pe plan clinic, legătura γ-GTP cu steatoza și clarifierea celulară, semnele histologice cele mai frecvente ale hepatitei alcoolice, explică de ce această enzimă este cea mai sensibilă asupra atingerii alcoolice a ficatului [123].

Valori foarte crescute ale enzimei se constată în delirium tremens (1 400 mU/ml) ; stimularea este mai scăzută cînd hepatocitul este alterat [5].

Se consideră că gama-GTP la 15—20% din indivizi nu este stimulată de alcool [71]. Se discută despre o rezistență neobișnuită la alcool sau intervenția unor factori dietetici sau genetici ; mai poate fi vorba despre o scădere a rezervelor hepatice [31].

2. Dozarea imunoglobulinei A și a transferinei

În hepatopatiile alcoolice se constată o creștere a IgA și o scădere a transferinei, astfel încît creșterea raportului IgA/transferină este semnificativă la subiecții alcoolici pentru atingerea hepatică [5, 57, 88]. Acest index ar avea valoare, alături de dozarea prealbuminelor și α_1, α_2 — glicoproteinelor, în diferențierea pacienților cu ciroză alcoolică de cei fără ciroză [113]. Raportul IgA/transferină traduce o noțiune de evolutivitate spre ciroză, însoțită de infiltrație limfoplasmocitară [72].

Se remarcă o graduare a valorilor IgA serice în funcție de intensitatea impregnației etanolice. Fontan și col. [43] găsesc valori de 302,98 mg‰ la băutorii excesivi și de 398,87 mg‰ la alcoolicii cronici ; la cei cu hepatopatie alcoolică se ajunge la 559±35 mg‰ [77]. La constatări similare ajunge și Psarski și col. [97] printr-o urmărire dinamică, inclusiv bioptică, a 74 cazuri pe o perioadă de 6—34 luni, Nalpas și col. [89], bazați pe un studiu efectuat la 105 pacienți cu hepatopatie alcoolică, afirmă că hiper IgA este cvasiconstantă și foarte importantă în

Scanned with OKEN Scanner

cursul cirozelor alcoolice, astfel încît acest diagnostic trebuie pus la îndoială cînd IgA sînt normale.

Referitor la mecanismul acestei creșteri a IgA serice, se emite ipoteza [64] originii lor intestinale : tulburare în bariera intestinală cu producerea și secreție crescută de IgA. Dintre cele două fracțiuni, mono și di-merică, s-a constatat că la cei cu ciroză alcoolică este crescută IgA dimerică, produsă de plasmocitele IgA situate în țesutul conjunctiv al mucoaselor.

Apariția în circulație a IgA secretorie poate rezulta din două anomalii [4] :

— o reabsorbție de IgA secretorii deversate în lumenul intestinului ;

— un defect de transfer extern al IgA, după legarea sa de piesa secretorie la nivelul membranei laterale și bazale a celulelor epiteliale intestinale [93].

O sechestrare a IgA în ficat cu depunere în pereții sinusoidali („perisinusoidal lining" — [64]) a fost evidențiată prin studii de imunofluorescență pe țesutul hepatic, fiind considerată ca un marker important, cvasispecific, al hepatopatiei alcoolice.

În cursul sevrajului etanolic aceste perturbații se ameliorează, astfel că, raportul IgA/transferină capătă și o semnificație prognostică.

3. Creșterea volumului globular mediu (VGM)

O creștere a VGM a fost observată la alcoolici, chiar și în absența oricăror leziuni hepatice decelabile în microscopia optică. Acest semn biologic poate fi deci folosit pentru depistarea alcoolicilor cronici în colectivități [85, 122].

Se apreciază că un VGM de peste 98 μ^3 are o valoare predictivă pozitivă de 0,54 pentru un consum de alcool de peste 80 g/zi [28]. În hepatopatia alcoolică acest indice crește la 0,83 [22]. Chaput și col. [26] la un grup de 100 alcoolici cronici cu VGM peste 98 μ^3 au depistat 30 hepatopatii alcoolice, în timp ce la alt grup de 100 alcoolici cu VGM mai mic sau egal cu 98 μ^3 nu au găsit decît 5 cazuri ($p<0,0001$). Concluzia cea mai valoroasă a acestui studiu este că populația cu macrocitoză are sem-

Scanned with OKEN Scanner

nificativ mai frecvent afecțiuni alcoolice hepatice decît populația martor [23].

Această macrocitoză alcoolică dispare progresiv cu sevrajul alcoolic [6, 26].

În ceea ce privește patogenia macrocitozei, se consideră că este vorba despre un blocaj metabolic al utilizării folaților datorat alcoolului, ce are drept urmare o perturbare a sintezei ADN.

Dar, terapia cu acid folic este ineficace, macrocitoza dispărînd doar la eliminarea alcoolului. După Whitehead și col. [120], creșterea VGM s-ar datora unui efect asupra măduvei, alcoolul producînd vacuolizarea pronormoblastului. Pe de altă parte, alcoolul poate avea efect direct osmotic asupra hematiilor circulante. În același sens pledează și cercetările lui Belaiche și col. [15].

4. **Dozarea aspartat aminotransferazei serice (ASAT) și altor enzime**

Este apreciat drept testul cel mai bun pentru detectarea și monitorizarea pacienților cu hepatopatie alcoolică minimă [47]. La 14 din 19 pacienți alcoolici cu leziuni histologice hepatice minime, autorii au găsit valori crescute ale ASAT, revenind la normal după oprirea consumului de etanol.

Nishimura și col. [90] propune dozarea aspartat-aminotransferazei, alături de ornitil-carbamil transferază (OCT) și lipidele serice (trigliceride și prebetalipoproteine) după perfuzia intravenoasă de etanol (1,2 g/kg), în scopul obținerii unor indicații referitor la gradul și activitatea leziunii hepatice. Astfel, în leziunea hepatică etanolică activă (hepatita alcoolică și ciroza activă) creșterile enzimatice și scăderea lipidelor sînt mult mai mari decît în steatoză sau fibroza hepatică inactivă [60, 73].

Dintre celelalte enzime este de semnalat, în hepatopatia alcoolică, o creștere a fosfatazei alcaline (F.A.), (de peste 4 ori valorile normale), a cărei creștere este corelată cu stadiul de hepatită alcoolică [95], reflectînd o creștere a turnover-ului proteic în hepatocitele lezate și regenerarea activă. Deși colestaza

Scanned with OKEN Scanner

este și ea implicată în creșterea FA, rolul său a fost supraestimat [94].

Efectuînd dozarea activității transaminazelor în țesutul hepatic paralel cu determinarea lor serică, Matloff și col. [79, 80] au constatat modificări inegale ale celor două transaminaze (tabelul 12). Creșterea prevalentă a SGOT seric în hepatita alcoolică se datorează unei scăderi moderate (71% din normal) în țesutul hepatic față de scăderea accentuată (doar 41% din normal) a GPT. Raportul GOT/GPT, care în serul pacienților cu hepatită alcoolică este de 2,4, atinge în țesutul hepatic valori de 6,4, ceea ce-i conferă o particularitate față de alte hepatopatii [61, 112].

Tabelul 12

Diagnostic	Nr. caz.	Țesutul hepatic		GOT/ GPT	Ser		GOT/ GPT
		GOT	GPT		GOT	GPT	
Normal	11	495	133	3,7	36	58	0,6
Hepatita alcoolică	9	350	55	6,4	146	62	2,4
Ciroza biliară primitivă	13	406	132	3,1	105	96	1,1
Hepatita cr. activă	9	373	122	3,1	202	281	0,7
Hepatita cr. persistentă	4	430	131	3,3	59	81	0,7

Sekiya și col. [104] au demonstrat că TGO mitocondrială poate fi indusă de alcool, ceea ce s-a confirmat experimental prin dozarea enzimei în ficatul șoarecilor hrăniți cu alcool. În ceea ce privește cauza scăderii activității TGP hepatice la pacienții cu hepatită alcoolică, aceasta ar fi corelată cu deficiența cronică în piridoxal fosfat frecvent constatată la pacienții cu abuz cronic de alcool [76]. Aceasta se datorează creșterii metabolismului piridoxal fosfatului, mediată nu de alcool ci de acetaldehidă [80].

Un raport SGOT/SGPT mai mare de 2 este foarte sugestiv pentru o hepatită și ciroză alcoolică ; se întîlnește la 70% din

Scanned with OKEN Scanner

acești pacienți, comparativ cu 26% la pacienții cu ciroză post-necrotică, 8% la cei cu hepatită cronică, 4% la cei cu hepatită virală și zero la icterul obstructiv [31].

Glutamat dehidrogenază (GDH) se dovedește o enzimă extrem de sensibilă pentru detectarea leziunii hepatice (necroza) etanolică [117]. I se atribuie o capacitate discriminativă a diverselor stadii de necroză, superioară celorlalte enzime. Dozarea GDH poate descoperi „cazurile de hepatită alcoolică latente clinic". Localizarea predominent centrolobulară a enzimei poate explica sensibilitatea sa în hepatopatia alcoolică. În plus, enzima este exclusiv mitocondrială, or se cunoaște lezarea precoce de către etanol a acestor organite [67].

Tot în cadrul testelor enzimatice o semnificație particulară se atribuie enzimelor sintetice în metabolismul colagenului. Astfel, dozarea colagen peptidazei serice (CPS), la pacienții alcoolici cu ficat normal și cu hepatopatie alcoolică [29], a indicat creșteri mari în hepatita alcoolică și ciroza activă. Valorile CPS merg paralel cu evoluția bolii, însoțind inflamația și fibroza. Creșterile serice revin la normal dacă regresează procesul morfologic de fibroză. Deci, CPS se dovedește un marker simplu și sigur pentru monitorizarea activității fibrotice în hepatopatia alcoolică.

5. Dozarea unor aminoacizi serici și amine

Rata plasmatică a acidului alfa-amino-n-butiric/leucină (AANB/L), crescută la alcoolici, poate fi folosită ca un marker empiric obiectiv pentru detectarea și evaluarea alcoolismului [109]. Dienstag și col. [37], prin studii clinice și experimentale, nu au confirmat aceste constatări, iar Morgan și col. [83] ajung la concluzia că testul are valoare în diagnosticul abuzului cronic de etanol, fără a găsi vreo relație cu lezarea hepatică. Dimpotrivă, Shaw și Lieber [108] susțin că creșterea acidului alfa-amino-n-butiric (AANB) plasmatic observată în steatoză este corelată cu severitatea leziunii hepatice ; această creștere s-ar datora intensificării catabolismului metioninei și scăderii oxi-

Scanned with OKEN Scanner

dării cetonelor (ambii precursori ai AANB), constatate după consumul cronic de alcool [110]. De menționat că AANB descreşte în caz de deficit proteic ; deci determinarea sa la alcoolici poate reflecta : consumul de etanol cînd creşte şi deficitul proteic cînd scade [107].

Raportul molar plasmatic dintre acizii aminați ramificați (valină, leucină, izoleucină) și acizii aminați aromatici (fenilalanină, tirozină) este mult mai scăzut la pacienții cu ciroză hepatică alcoolică ce prezintă semne de encefalopatie [38].

Un posibil marker al fibrogenezei hepatice în ficatul alcoolic îl constituie determinarea prolinei serice [65]. Atît la cirotici cît și la animalele cu fibroză hepatică indusă experimental, pool-ul prolinei hepatice este crescut. Aceasta se realizează prin creşterea biosintezei şi scăderii degradării de către prolin oxidază (enzimă inhibată de lactat).

6. Acizi biliari

Determinarea concentrației serice postprandiale a acizilor biliari poate reprezenta un test de apreciere a disfuncției hepatice la alcoolici [96].

Se știe că, anomaliile sistemului MEOS pot duce la o acumulare intracelulară de acizi biliari monohidroxi colestatici, de tipul acidului litocolic [81]. Determinarea concentrației serice a acizilor biliari totali se dovedește un test mai sensibil decît dozarea numai a acidului colic.

7. Alfa$_1$ lipoproteinele

La alcoolici cronici se constată o creştere a acestei fracțiuni (37,92%) ; în urma sevrajului revin la normal (28,73%), ceea ce conferă țesutului valoare în monitorizarea alcoolicilor (1,43,) alături de alte teste. Fracțiunea C_{II} și C_{III} a apolipoproteinelor este mai ales implicată în cazul abuzului cronic de etanol [39].

Dozarea trigliceridelor serice, martor al hiperlipidemiei alcoolodependente, constituie de asemenea un marker al consumului de alcool [102, 120].

Scanned with OKEN Scanner

8. Alcoolemia

Dozarea etanolului sangvin prin metoda cromatografiei în gaz reprezintă un indicator al alcoolismului și posibilei leziuni hepatice alcoolice. Indirect, alcoolemia poate fi estimată prin măsurarea osmolarității serului [98]. Creșterea osmolarității serului (278—294 m mol/l) se datorează mai ales prezenței alcoolului, dar, în parte, poate fi datorită creșterii concentrației lactatului (a se exclude creșterile datorate diabetului zaharat și insuficienței renale).

Într-un studiu efectuat de Hamlyn și col. [53], pe 172 pacienți cu diverse hepatopatii, s-a arătat că, în timp ce la pacienții hepatici nealcoolici (95 caz.) nu s-a găsit etanol în sînge la nici un caz, 17 din cei 42 (41%) cu hepatopatie alcoolică au avut alcool în sînge. Procentul cel mai mare se constată în hepatita alcoolică (78%); urmează steatoza (50%). De remarcat necesitatea efectuării mai multor prelevări, șansele de pozitivitate ale testului crescînd de 2—3 ori. Testul poate servi pentrù aprecierea abstinenței la alcool.

Faptul că nu la toți marii băutori testul a fost pozitiv, pare curios. Explicațiile ce s-au dat : prezența hranei în stomac cu întîrzierea absorbției sau adaptare metabolică ? Totuși cînd există leziuni hepatice severe se constată valori crescute ale etanolului sanghin.

Se practică și un test dinamic prin administrarea intravenoasă de etanol (1,2 g/kg) în perfuzie de 900 ml ser fiziologic timp de 90 minute [90]. Se constată o creștere semnificativă a enzimelor (TGO, TGP, OCT, γ-GTP) în hepatita alcoolică, în timp ce în steatoză, acestea nu se modifică. În contrast, răspunsul hiperlipemic (trigliceridele serice la 3 ore după etanol) este semnificativ mai mare la alcoolicii cu steatoză decît la cei cu hepatită alcoolică. Această diferență de răspuns reprezintă o creștere a susceptibilității pacienților cu hepatită alcoolică și ciroză față de leziunile (mitocondriale) induse de alcool. În ceea ce privește scăderea lipemiei la cei cu hepatită alcoolică după administrarea de alcool, aceasta ar reflecta o scădere a capaci-

Scanned with OKEN Scanner

tății ficatului de a produce lipoproteine. Borowski și col. (citat [90]) au arătat că răspunsul hiperlipemic la etanol este afectat de progresiunea leziunilor hepatice, astfel încît magnitudinea răspunsului este mai mică în ciroze decît la subiecții normali.

Recent, Yaku și col. [124] au folosit un test pentru detectarea sclerozei pericentrale în ficat la alcoolicii cronici : dozarea glicoproteinelor serice (prealbumina, alfa$_2$ H.S. glicoproteina, hepatoglobina și alfa$_2$ macroglobulina) după administrarea orală de alcool (0,75 g/kg). Confruntarea cu histologia a arătat că, în timp ce la cei cu steatoză fără fibroză glicoproteinele au tendință de scădere la cei cu scleroză pericentrală, acestea au crescut semnificativ.

9. **Teste imunologice**

a. Determinarea cantitativă a limfocitelor T și B, în sîngele periferic [121] a indicat o reducere semnificativă ($p<0,01$) a limfocitelor T la alcoolicii cu afectare hepatică ($49\pm21\%$) față de cei fără afectare hepatică ($63\pm10\%$) și martori ($65\pm11\%$). Scăderea limfocitelor T circulante ar putea fi rezultatul efectelor directe ale consumului excesiv și prelungit de alcool asupra acestor celule. Rezultate similare raportează și alți autori [13 a, 112 a].

b. Dozarea alfafetoproteinei (AFP) în hepatopatia alcoolică [19, 36] a dat următoarele rezultate : la etilicii cronici cu atingere hepatică, fără ciroză, AFP a depășit limita superioară a normalului (10 ng/ml) în 14% din cazuri, iar la cirotici în 20%. Valoarea testului rezultă, mai ales, în depistarea hepatomului la cei cu ciroză alcoolică [91, 92]. Orice valoare superioară la 100 ng/ml, persistentă cu toată normalizarea transaminazelor după un sevraj de 3 săptămîni, pledează pentru diagnosticul de hepatom pe ciroză.

c. Antigenul carcinoembrionar (CEA). Concentrația medie plasmatică a CEA a fost găsită semnificativ crescută la cei cu hepatopatie alcoolică (44 µg/l, comparativ cu martori (1,6 µg/l—16). În legătură cu sevrajul, se constată o scădere a CEA

Scanned with OKEN Scanner

(de la 6,6 μ /l la 3,7 μ /l, în medie) în timp ce la cei care continuă să bea, valorile rămîn neschimbate.

Se menționează buna corelație a testului cu variațiile γ-GTP serică.

d. Alohemoglutininele anti-B sînt anticorpii de grup sangvin ABO, constant prezenți la toți indivizii în funcție de fenotipul lor eritrocitar : cei din grupa A posedă un anti-B, cei din grupa B un anti-A și cei din grupa O, un anti-A și un anti-B.

S-a constatat o concentrație crescută a alohemoglutininelor anti-B la pacienții cu ciroză alcoolică [101]. Producția exagerată de alohemoglutinine anti-B ar traduce o hiperfuncție a sistemului imunitar, nelegată de o stimulare specifică de mediu, ci corelată cu o pierdere a unei funcții supresoare de origine hepatică însoțită de o hiperfuncție a limfocitelor B.

e. Autoanticorpii. Se semnalează marea incidență a autoanticorpilor (SMA, ANA) la pacienții cu ciroză alcoolică [87, 126]. La femeile cu ciroză și hepatită alcoolică, această incidență este mai mare : 45,4% față de 23,4% la bărbați [66]. Se constată o corelație între SMA și ingestia zilnică de alcool, respectiv severitatea lezării hepatice [87].

7.1.2. TESTE IZOTOPICE

1. **Retenția hepatică de Xenon** — [133].

Constituie un test neinvaziv de diagnostic al steatozei hepatice etanolice [2].

O observație incidentală privind acumularea hepatică a radioxenonului la unii pacienți în cursul studiilor de ventilație pulmonară, dată fiind marea solubilitate a Xenonului în grăsimi, a sugerat că această retenție ar fi datorită conținutului crescut în grăsimi a ficatului.

Se măsoară gradul de retenție hepatică a Xenonului după 4 minute de la inhalarea a 5—7 mc Xenon — 133, notînd aceasta de la 0—4+. Confruntarea cu histologia a indicat core-

Scanned with OKEN Scanner

lația între gradul steatozei și retenția izotopului. Este un test simplu, destul de sensibil și specific, al infiltrației grase hepatice.

2. Triiodtironina (T_3) serică

Dozarea serică a T_3 ar constitui un index valoros pentru aprecierea severității și prognosticului hepatopatiei alcoolice. Se știe că ficatul intervine în metabolismul hormonilor tiroidieni, fiind sita privilegiată a conversiei tiroxinei (T_4) în T_3 și T_3 invers (r T_3), un izomer biologic inactiv al T_3.

Studii recente [62, 106] au arătat valori medii ale T_3 de 138 ± 14 ng/l la pacienții cu hepatopatie alcoolică moderată și de 40 ± 8 ng/l la cei cu forme avansate, în schimb, concentrația r T_3 a fost crescută (64 ± 10 ng/l față de 20 ± 2 ng/l cît sînt valorile normale).

Există o corelație între T_3 și rT_3 și albuminemie ($p < 0,5$). Raportul rT_3/T_3 este corelat cu indexul biologic și apare în mod deosebit crescut la pacienții cu comă hepatică și la cei la care evoluția este fatală într-un interval scurt de timp.

Combinarea testelor funcționale tiroidiene, cu timpul de protrombină și testul respirator cu aminopirină aduce informații predictive semnificative asupra supraviețuirii pacienților cu hepatopatie alcoolică [56].

3. Testul respirator la aminopirină C^{14}.

Descris pentru prima dată de Hepner și Vasel (1975), constituie o metodă comodă și sensibilă pentru detectarea cirozei incipiente, putînd fi utilizat și ca screening în monitorizarea pacienților alcoolici.

Constă în determinarea, în aerul expirat, a $^{14}CO_2$ după administrarea de aminopirină. Valori normale 6,8%.

Saunders și col. [103] au constatat valori diferențiate la pacienții cu hepatopatie alcoolică : 4,3% în steatoză și 4% la cei cu steatofibroză ; în ciroza compensată valorile sînt sub 3,2%. Repetat după 7—10 zile de abstinență, eliminarea $^{14}CO_2$ a crescut la pacienții cu ciroză compensată.

Scanned with OKEN Scanner

4. **Determinarea radioimunologică a choliglicinei (CG) serice**

Efectuată de Roberts și col. [99], la 54 pacienți cu hepatopatie alcoolică, a indicat valori crescute, diferențiate în funcție de forma hepatopatiei :

— Steatoză (10 cazuri) : 143±77 μg/l.
— Hepatita alcoolică (12 cazuri) : 565±123 μg/l.
— Ciroză (10 cazuri) : 707±162 μg/l.
— nebiopsiați (timp Quick>3′) : 1018±98 μg/l.

Valorile medii ale testului în hepatopatia alcoolică au fost de 682±74 μg/l (Normal=0—60 μg/l).

Se apreciază că dozarea CG este un test util pentru evaluarea severității histologice a lezării hepatice etanolice.

7.1.3. TESTE MORFOLOGICE

Recunoașterea leziunii hepatice etanolice, ca dealtfel a hepatopatiilor în general, nu mai poate fi concepută în afara explorării morfologice [28]. Aceasta, cu atît mai mult cu cît fazele incipiente ale hepatopatiei alcoolice nu au expresie clinico-biologică, recunoașterea lor fiind de domeniul morfologiei [18].

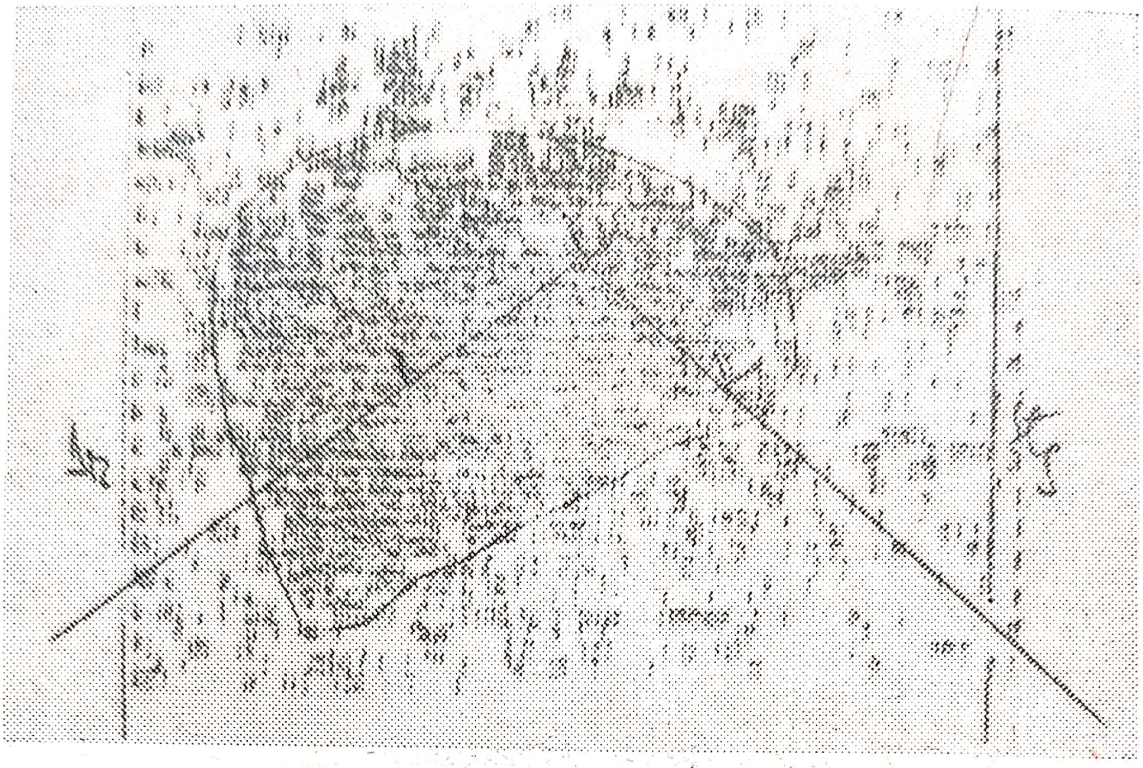
Ținînd cont de unele asimetrii lezionale, adesea cu inegalități lobare, explorarea morfologică va trebui să includă morfograma izotopică, laparascopia și puncția biopsie (de preferat țintită) cu examenul histologic, eventual histochimic și electronoptic al fragmentului recoltat [8, 13].

1. **Scintigrafia hepatică** (^{198}Au, ^{99}Tc)

Relevă o hipofixare majoră [49] în cazurile de hepatită alcoolică (fig. 68).

Cu toate că nu are o valoare diagnostică deosebită, scintigrafia hepatică oferă în contextul clinico-biologic, unele elemente referitor la stadiile evolutive ale steatozei hepatice [9, 44]. În timp ce în steatoza simplă scintigrafia este aproape normală, în steatofibroză și steatociroză se constată alterări ale fixării radiotrasorului (privind intensitatea și distribuția) și semne

Scanned with OKEN Scanner



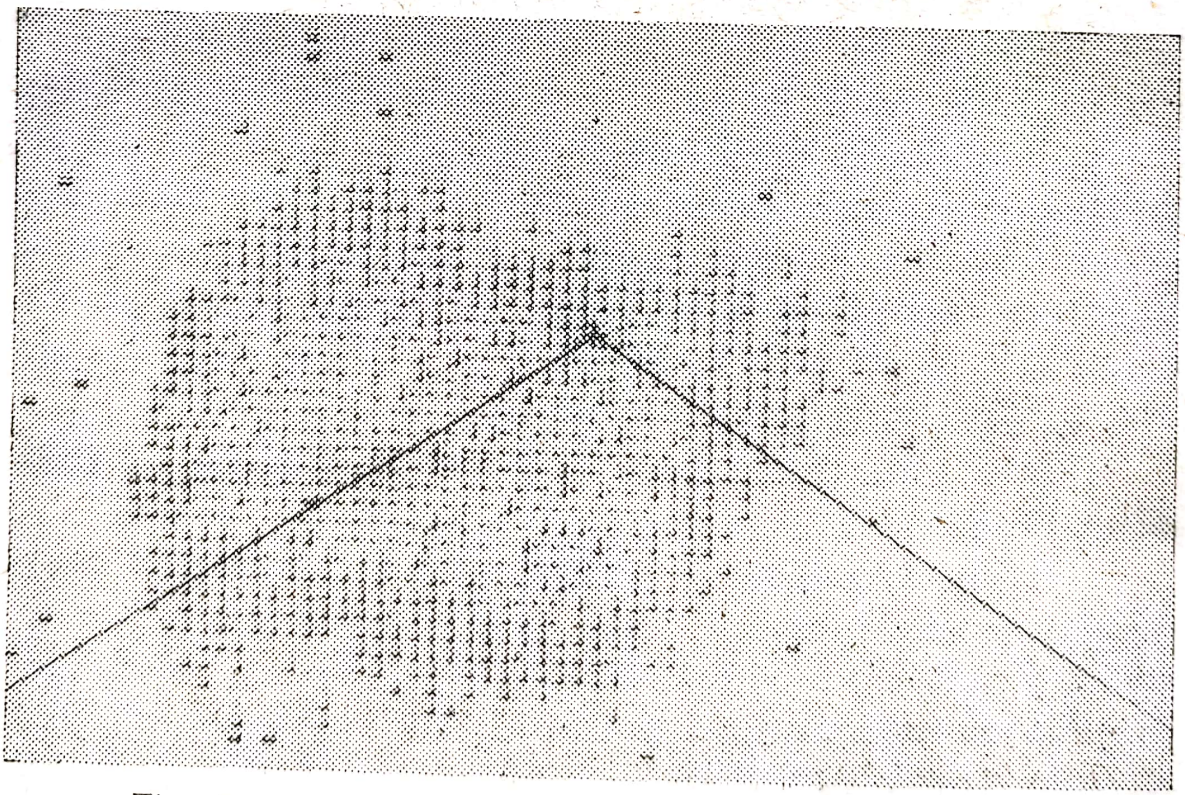


Fig. 68. a) și b) Aspecte scintigrafice în hepatita alcoolică.

Scanned with OKEN Scanner

de „reacție“ mezenchimală : captarea extrahepatică splenică (fig. 69).

Este de subliniat discordanța dintre aspectul morfogramei izotopice cvasinormal și clearance-ul fracțional scăzut din steatoza simplă ; aceasta ar rezulta, probabil, din diminuarea debitului sanghin sinusoidal, prin gonflajul hepatocitar.

Scintigrafia iterativă în hepatita alcoolică indică o reducere a hepatomegaliei în cazul unei fibroze hepatice [50].

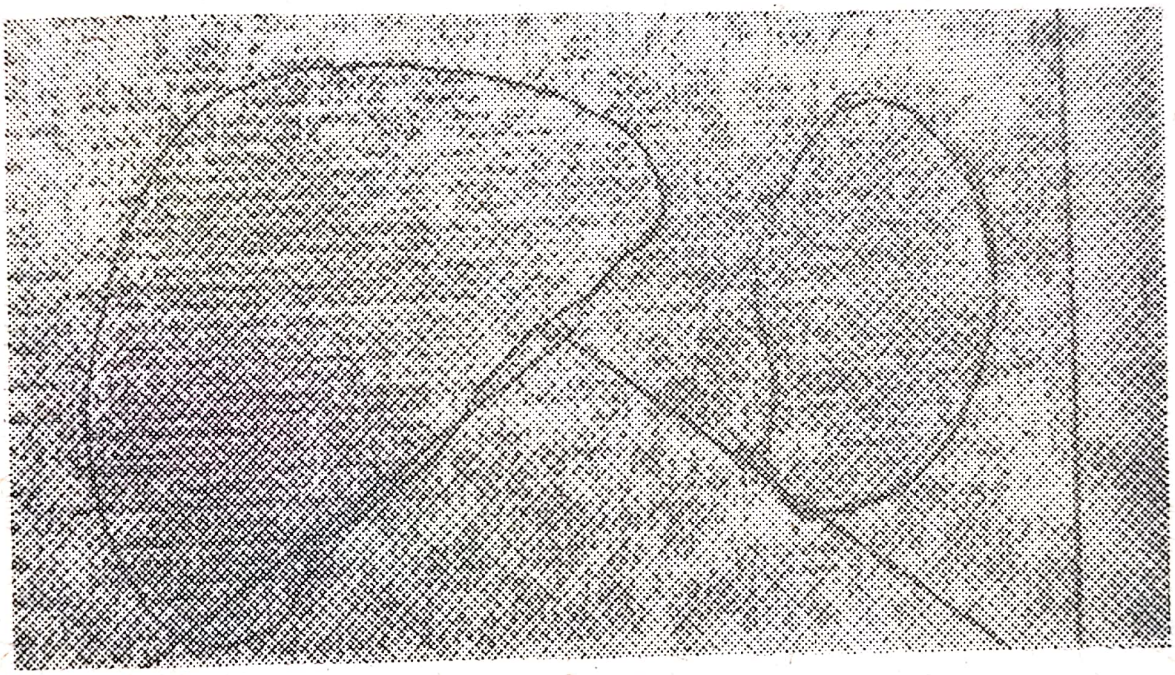


Fig. 69. Ciroza alcoolică activă. Aspect scintigrafic.

2. **Ultrasonografia** (fig. 70)

S-a aplicat recent și la pacienții cu steatoză hepatică [54], constatîndu-se unele modificări caracteristice ale texturii parenchimatoase : ecouri fine, dense și de nivel înalt. Valoarea diagnostică a acestei metode neinvazive este totuși limitată, modificările constatîndu-se numai în gradul III și IV de steatoză.

În ciroză se constată aspect ecografic neomogen, prezența unor imagini nodulare de echogenitate diferită față de restul țesutului hepatic. Ecografia oferă avantajul evidențierii componentei pancreatice (pancreatita cronică latentă clinic) din hepatopatia alcoolică.

Scanned with OKEN Scanner

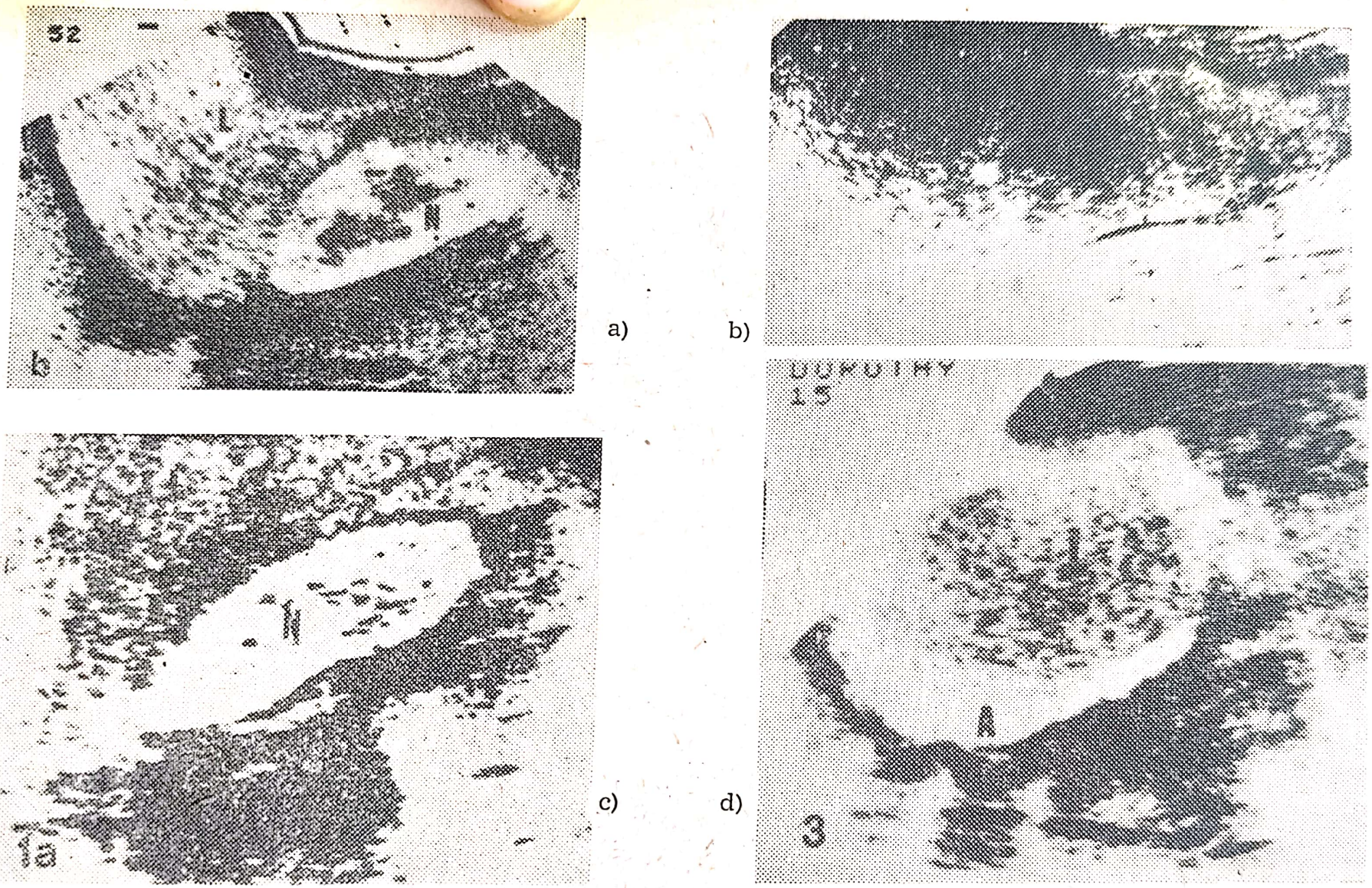


Fig. 70 a) Imagine ecografică normală a ficatului și rinichiului. (După Kaunda și col.). b) Steatoză hepatică alcoolică : ultrasonografia lobulului hepatic dr., longitudinal. (După Vogel și col.). c) Hepatita alcoolică : imagine ecografică accentuată a lobului hepatic dr. (L), comparativ cu aspectul sonografic al rinichiului normal (N). (După Kaunda și col.). d) Ciroză hepatică alcoolică. Se recunosc cîteva vene și vase portale îngustate în ficatul micșorat (L). Imagine ecografică accentuată. Ficatul este înconjurat de ascită (A). (După Kaunda și col.).

3. Laparoscopia

Se dovedește superioară celorlalte explorări morfologice în aprecierea formelor și stadiilor hepatopatiei alcoolice [8, 10, 75, 119]. Completată cu puncția biopsie dirijată, crește performanța diagnostică pînă la 100% [12].

Aspectul roz-portocaliu al suprafeței hepatice, dealtfel perfect netedă, cu ștergerea desenului lobular, pledează în favoarea unei steatoze hepatice. Un aspect particular îl observăm în hepatita alcoolică acută-subacută : prezența unor plaje de culoare mai închisă (roșu cu verde) pe fondul portocaliu („foie chagriné").

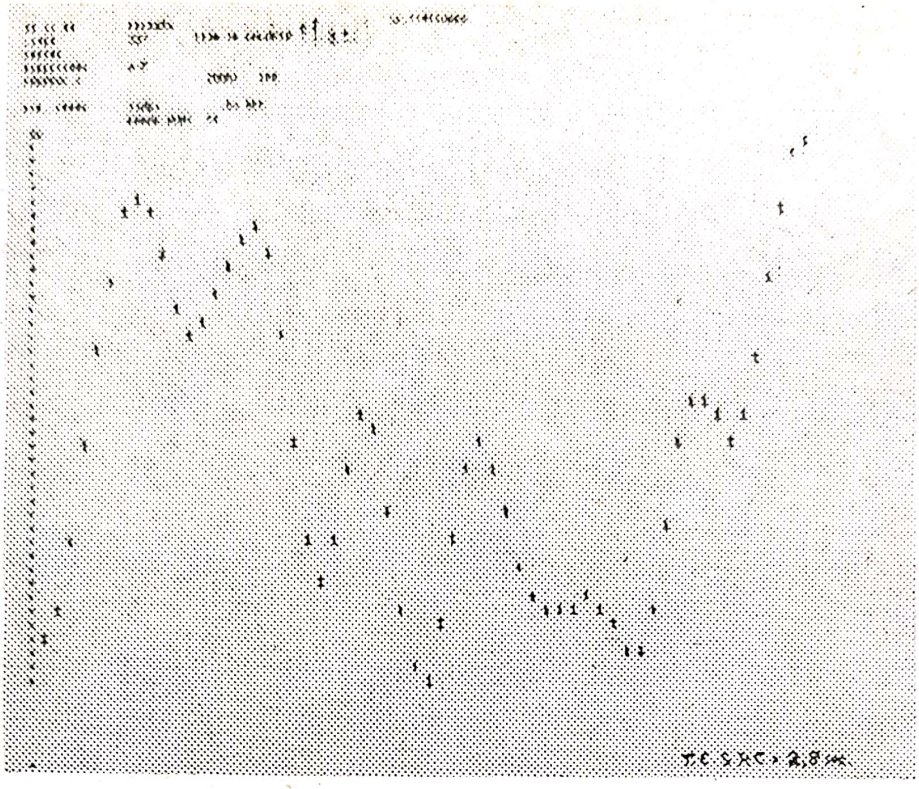
Existența unor gropițe și/sau ondulații ale suprafeței hepatice, fără noduli dar cu îngroșări capsulare, pledează pentru steatofibroză [8, 55]. Aspectul nodular, micro sau medionodular, este caracteristic cirozei alcoolice ; în aceste situații, laparoscopia poate surprinde și semnele de hipertensiune portală (subclinică) prin prezența a numeroase dilatații capilaro-venulare în ligamentul rotund, pe epiploon sau peretele abdominal (fig. 71, 72, 73, 74), martore ale șuntului porto-sistemic, fapt confirmat prin confruntarea cu spleno-portografia izotopică (In ^{113} pH_2).

Superioritatea laparoscopiei față de puncția biopsie oarbă, rezultă din posibilitatea aprecierii asimetriilor lezionale [8, 13]. Dealtfel, studiul efectuat de Labaye și col. [69], pe biopsiile hepatice din lobul stîng și cel drept la 80 pacienți cu leziuni hepatice alcoolice, arată o lipsă de identitate a leziunilor de aproximativ 25%. Aceasta atestă relativa heterogenitate a leziunilor hepatice de natură alcoolică, ceea ce incită la prudență în interpretarea lucrărilor anatomo-clinice bazate pe analiza histologică a unei singure biopsii.

4. Histologia

Pe plan histologic, în afara steatozei de diverse grade omniprezentă, se întîlnesc leziuni caracteristice diverselor forme ale hepatopatiei alcoolice. Astfel, în hepatita alcoolică acută se constată aspectul de steatonecroză : asocierea zonelor de steatoză cu zone de citoliză degenerativă [3] ; se adaugă și infiltrat inflamator difuz, cu disecare lobulară, în cazul evoluției spre

Scanned with OKEN Scanner



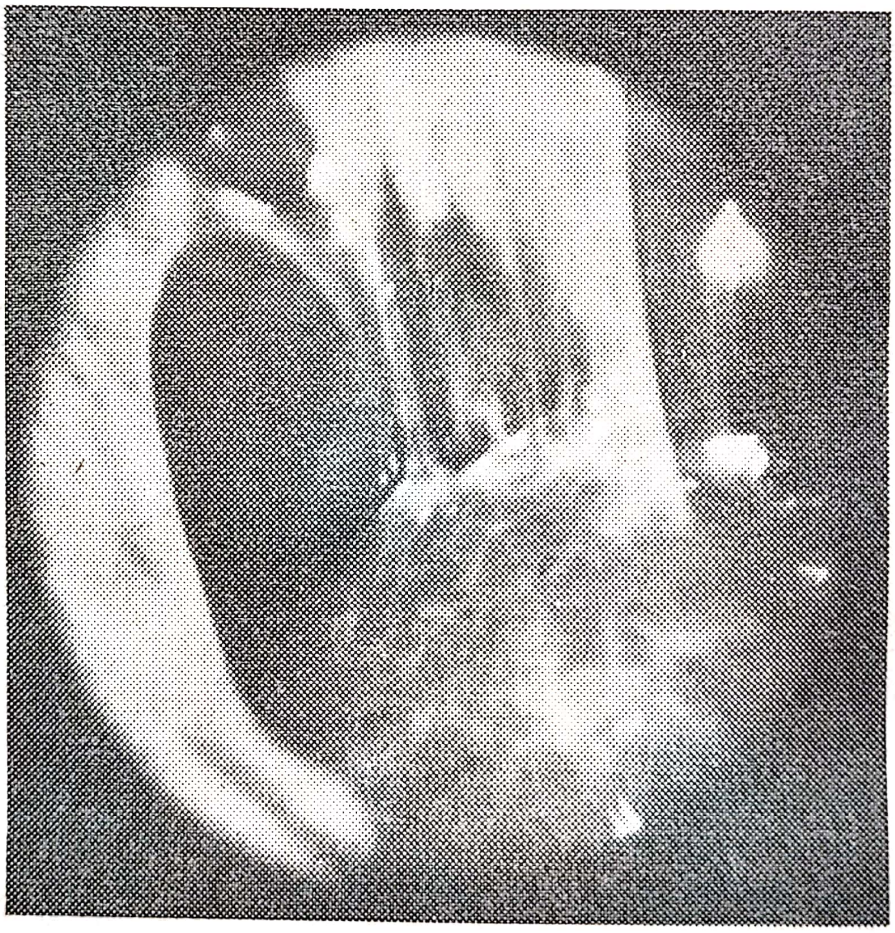
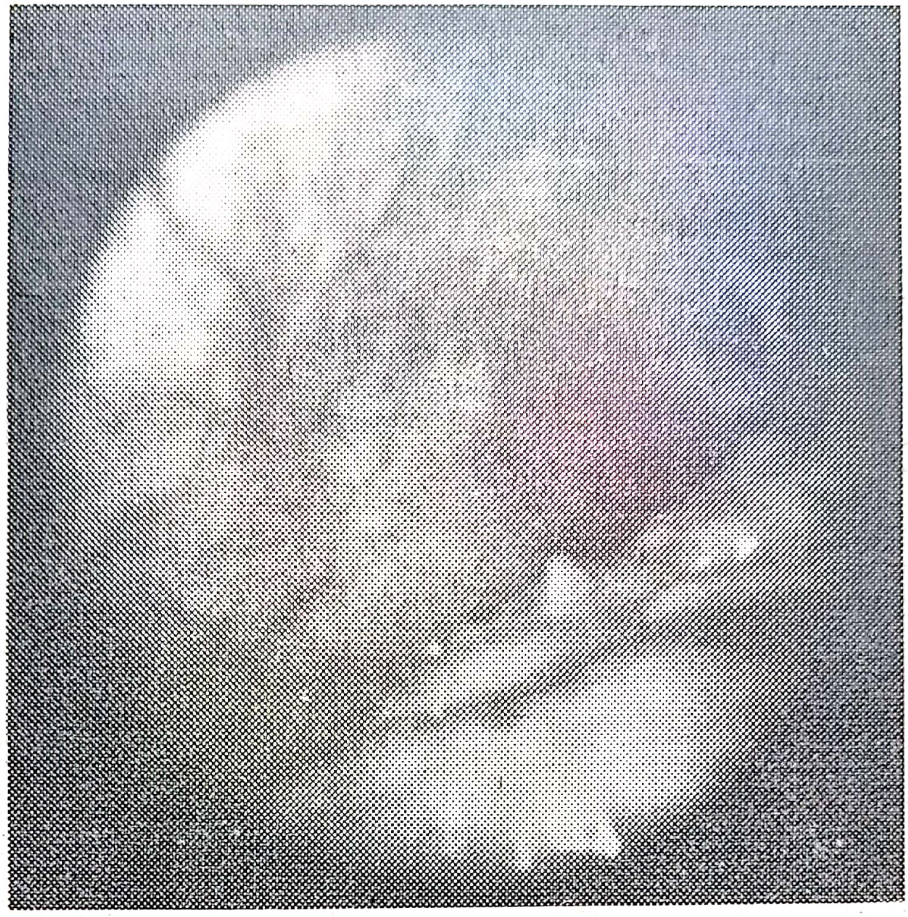


Fig. 71. Hepatita alcoolică cirogenă fără semne clinice de hipertensiune portală. a) Splenoportografie izotopică : timpul de circulație spleno-porto-cardiac mult redus (2,8 s) ; b) Laparascopia : aspect de hepatită alcoolică subacută cu început de microondulare. Circulație colaterală dezvoltată la nivelul peritoneului parietal și în aderențele hepatoparietale

Scanned with OKEN Scanner



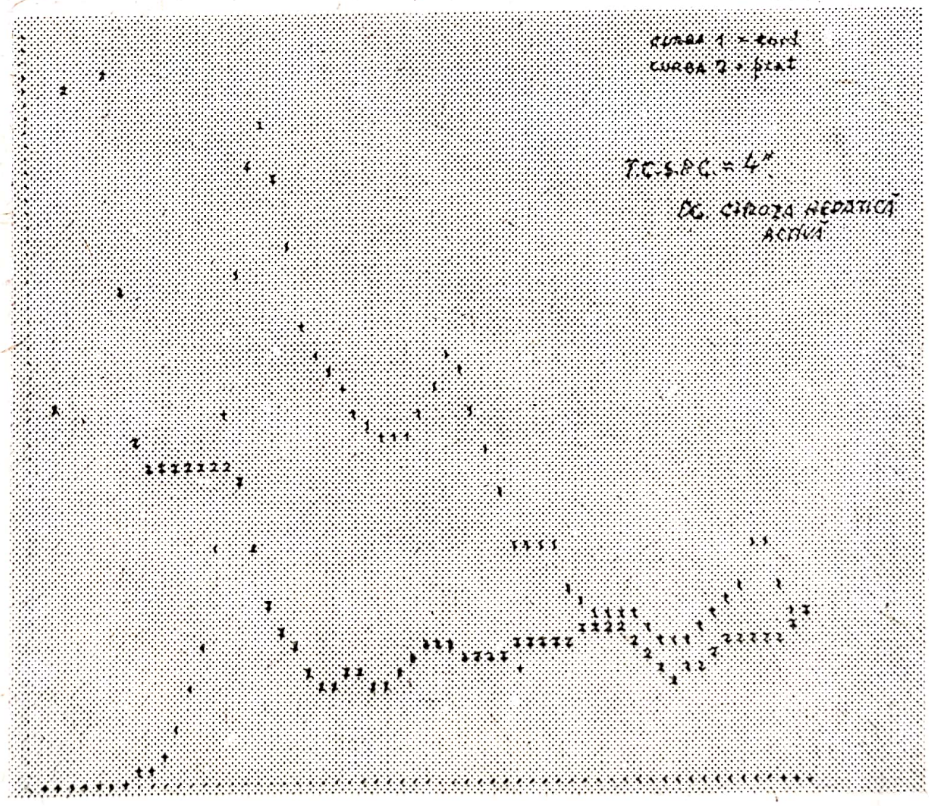
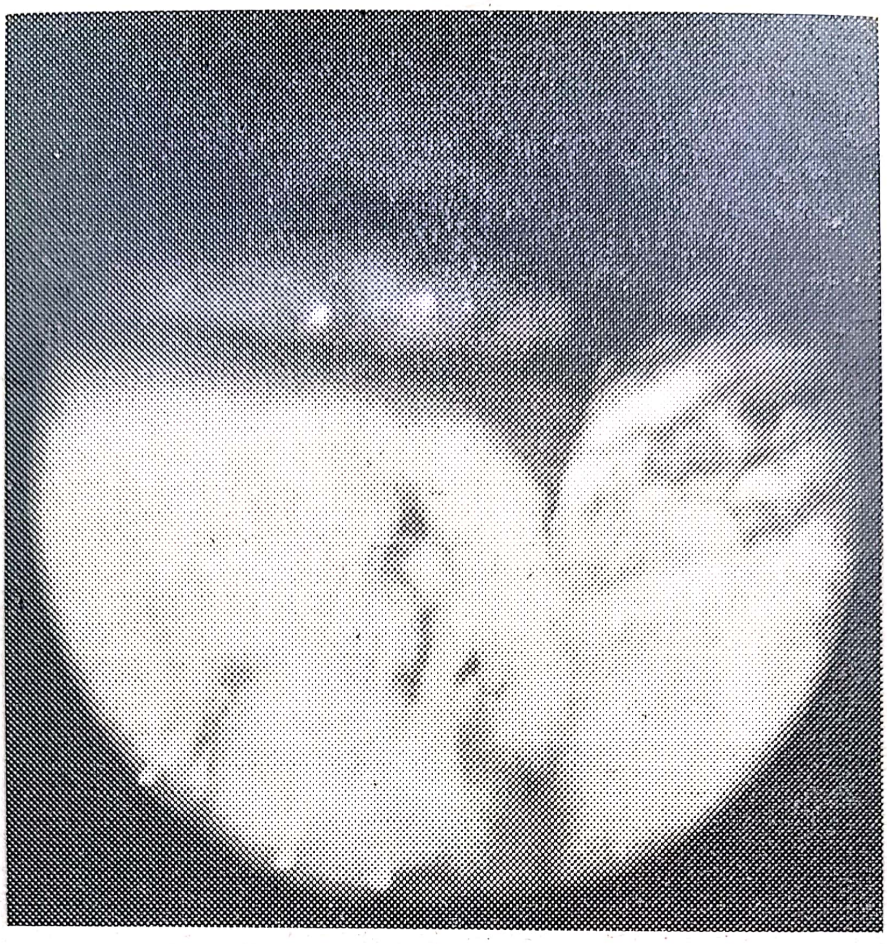


Fig. 72. Ciroza hepatică alcoolică activă (clinic latentă). a) Laparascopia : ficat nodular, circulație colaterală dezvoltată ; la nivelul peritoneului parietal un veritabil „spider" ; b) Splenoportografia izotopică : T.C.S.P.C. scurtat (4 s) — curba 1, iar trecerea prin ficat întîrziată — curba 2.

Scanned with OKEN Scanner



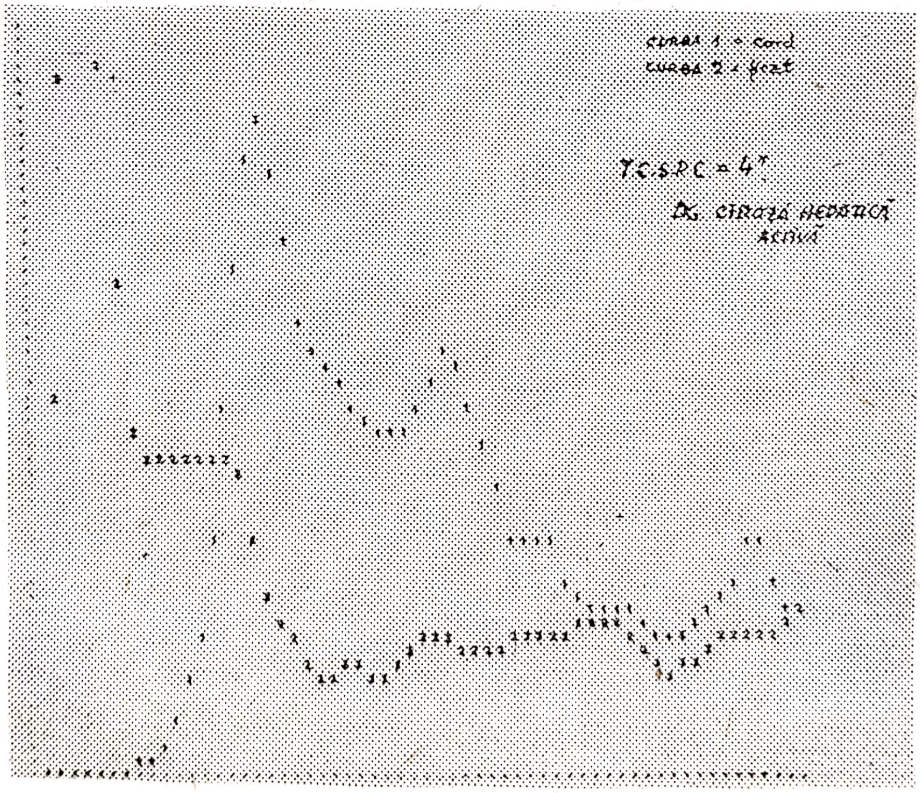


Fig. 73. Ciroza hepatică alcoolică, fără hipertensiune portală clinică. a) Laparascopia : circulație colaterală accentuată la nivelul epiploonului ; b) Splenoportografia izotopică T.C.S.P.C. mult redus (2,5 s).

Scanned with OKEN Scanner

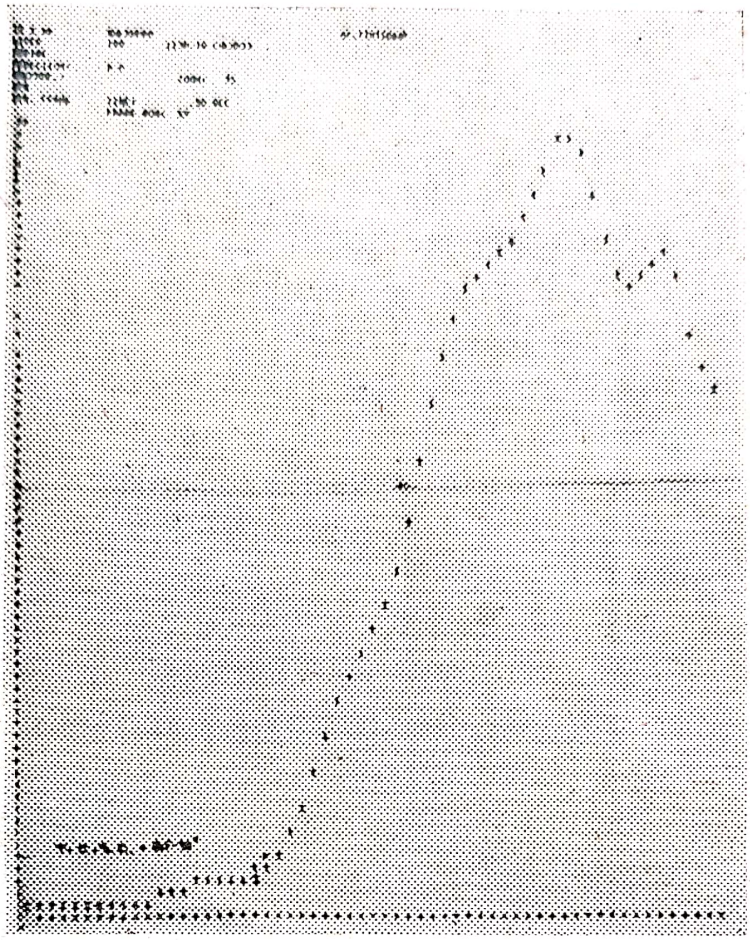


Fig. 74. Steatofibroză hepatică. a) Splenoportografia izotopică : curbă de aspect normal ; b) Laparascopia : prezența ectaziilor capilaro-venulare.

Scanned with OKEN Scanner

distrofie grasă subacută. Prezența corpilor Mallory dau o notă de specificitate leziunilor.

Hepatita alcoolică (steatoză, de regulă centrolobulară, corpi Mallory și inflamație) este un stadiu intermediar între steatoza simplă, leziunea inițială produsă de alcool — încă reversibilă — și ciroză, stadiul ultim ireversibil [74].

Ciroza alcoolică îmbracă aspectul tipic al cirozei portale, cu încărcarea grasă hepatoepitelială și aspecte de regenerare ; frecvent persistă leziuni ale hepatitei alcoolice acute sau cronice [115]. Deosebirea față de cirozele de alte etiologii o dă prezența unei steatoze marcate.

Un tablou histologic particular îl realizează steatofibroza, această hepatopatie alcoolică cvasistabilizată : încărcare grasă a hepatoepiteliilor și benzi de fibroză, fără alterare arhitecturală [8].

Durata consumului de alcool are repercusiuni pe plan histologic. După Bode și col. [20], la pacienții cu abuz de peste 15 ani se constată fibroză pronunțată în 26% și ciroză în 20%, pe cînd la alcoolicii sub 15 ani fibroza se întîlnește în 5%, iar ciroza în 9%.

Se subliniază interrelația dintre etanol și factorii dietetici în determinismul gradual al leziunilor hepatice alcoolice [33]. În același timp, explorarea morfologică este în măsură să evidențieze o hepatită cronică „nealcoolică" la un alcoolic [48, 73]. În acest sens se semnalează dificultatea diferențierii între hepatita cronică alcoolică și hepatita cronică activă postvirală. Desigur, markerii biologici și histoimunologici ca și unele particularități ale tabloului histologic, la care se adaugă factorii anamnestici, sînt în măsură să facă această departajare.

Cercetările morfologice din ultimul timp sînt îndreptate în direcția surprinderii unor elemente cu valoare predictivă, încă din stadiul reversibil de steatoză simplă. Astfel, Waes și Lieber [118] au demonstrat clinic și experimental că scleroza din jurul venulelor terminale, ce apare în ficatul gras chiar în absența hepatitei, ar indica evoluția spre ciroză. Această scleroză perivenulară este prezentă la 40% din marii băutori cronici, dar

Scanned with OKEN Scanner

nu la pacienții cu steatoză ce au băut moderat și limitat în timp. Problema dacă scleroza perivenulară și steatoza sînt reversibile după abstinența de la alcool nu poate primi încă un răspuns. În orice caz, prezența unei scleroze perivenulare în cazul unei steatoze hepatice este un indicator al consumului mare și prelungit de alcool. Se știe (vezi cap. IV) că alcoolul „per se" este un puternic stimulator al colagenogenezei, favorizînd încorporarea ^{35}S sulfat în acizii mucopolizaharidici.

Imunofluorescența cu evidențierea depozitelor perisinusoidale de IgA, are importanță nu numai în confirmarea hepatopatiei alcoolice dar și în aprecierea tendinței sale evolutive [64].

5. Microscopia electronică

Studiul inframicroscopic evidențiază leziuni ultrastructurale în stadiile precoce ale hepatopatiei alcoolice, unele putînd căpăta și valoare de predicție [10].

Alterările mitocondriale sînt pe primul plan. Corpii hialini globuloși, diferiți evident de hialinul alcoolic la microscopia optică și electronică, au fost observați în hepatopatia alcoolică și identificați cu mitocondrii gigante — megamitocondrioza [58].

Un studiu recent [21] demonstrează că mitocondriile gigante sînt frecvent identificate chiar prin microscopia optică în biopsiile hepatice de la alcoolicii cronici ; ele au o valoare diagnostică asupra etiologiei alcoolice a unor modificări patologice hepatice. Incidența megamitocondriilor pe 165 biopsii hepatice, identificate prin coloratia PAS ca incluziuni citoplasmice hialin globulare PAS negative și confirmate la microscopia electronică, a fost de 72% la cazurile cu mare consum de alcool și doar de 10% la cei cu consum mic sau fără consum de alcool. De menționat precocitatea apariției megamitocondriozei în hepatopatia alcoolică, încă din stadiile de steatoză simplă [115]. Dacă se ține seama de faptul că corpii Mallory, marker morfologic cvasispecific pentru leziunea hepatică alcoolică, sînt întîlniți doar la 10—12% din cazuri [58, 63], se poate aprecia valoarea diagnostică a mitocondriilor gigante.

Scanned with OKEN Scanner

Diferențierea dintre corpii Mallory și megamitocondrii este relativ ușoară pe plan infrastructural : în timp ce hialinul alcoolic apare în microscopia electronică ca un material fibrilar fără o membrană limitantă ; originea lor fiind legată de proliferarea structurilor fibrilare de natură ribozomică, la megamitocondrii se pot identifica criste și membrane.

Dintre alte modificări ultrastructurale se menționează : vacuolizarea reticulului endotelial neted, alterarea reticulului endotelial rugos care se veziculează și pierde ribosomii, dilatarea aparatului Golgi, apariția citolizozomilor.

Ca un marker important infrastructural al tendinței evolutive cirogene a hepatopatiei alcoolice, se poate considera prezența celulelor perisinusoidale situate în spațiile interhepatoepiteliale [12, 115]. Acestea apar alungite, cu citoplasma redusă, bogate în organite și conțin picături de grăsime ; în jurul lor se pot observa pachete de fibre colagene, atrăgînd atenția asupra rolului lor în dezvoltarea fibrozei hepatice.

Se poate conchide că, pentru depistarea și diagnosticul hepatopatiei alcoolice, dispunem astăzi de o baterie de teste — biologice și morfologice — cu grad variabil de specificitate, a căror performanță crește prin interpretarea în lumina datelor clinice, adeseori sugestive [86]. Se impune, desigur, o ierarhizare a acestor teste, în raport cu gradul de specificitate și fiabilitatea lor. Astfel, unele teste pot fi folosite drept „screening“ în depistarea leziunii hepatice etanolice. Este cazul dozării γ-GTP, macrocitozei hepatice și determinarea Gl.D.H. Odată depistați alcoolicii cu leziune hepatică, se va apela la investigația morfologică pentru aprecierea formei și stadiului hepatopatiei alcoolice, inclusiv pentru eliminarea unor hepatopatii nonetanolice la un alcoolic.

Dacă adăugăm și faptul că unele din testele discutate ne dau relații cu privire la sevraj-ul etanolic, putem aprecia că ele oferă perspectiva profilaxiei hepatopatiei alcoolice sau a trecerii ei în forme ireversibile.

Scanned with OKEN Scanner

7.2. DIAGNOSTICUL POZITIV ȘI DIFERENȚIAL AL FORMELOR ANATOMO-CLINICE

A. STEATOZA HEPATICĂ

I. Diagnostic pozitiv

1. *Clinic*

Consumator cronic de etanol, cu sau fără manifestări dispeptice de tip hipostenic dar cu semne de „impregnație" alcoolică și prezența variabilă, a hepatomegaliei. Formă clinică particulară : sindromul Zieve, în care sînt prezente dureri abdominale (în bară), icter și anemie.

2. *Biologic*

a) Teste cvasispecifice pentru leziunea hepatică alcoolică : Hiperlipidemia (peste 2 000 mg%) caracteristică S. Zieve (vizează îndeosebi fracțiunea trigliceridică).

— Gamaglutamil transferaza (γ-GT) la valori $>2\times N$.

— Alfa 2 globuline crescute $>7\%$.

— Imunoglobulina A (IgA) : peste 400 mg‰.

— Volumul globular mediu (VGM) crescut peste 98 μ^3.

— Retenția hepatică a Xenon — 133.

b) Teste hepatice nespecifice

Sînt, de regulă, negative. Se pot constata creșteri variabile ale bilirubinemiei (uneori pînă la 10 mg%, cum este cazul sindromului Zieve), ale SGOT (moderate și nesemnificative) și scăderea concentrației protrombinei serice (T. Quick$>15''$).

Testele de traversare sînt alterate : astfel, retenția BSP la 45′ este ușor crescută (aprox. 8%), iar clearance-ul fracțional (K) cu ^{198}Au este moderat crescut (aprox. 17—18%). Ar exista o corelație între gradul steatozei și alterarea testelor de traversare.

3. *Morfologic*

— Laparoscopie — ficat mărit, neted, culoare roz-portocaliu.

Scanned with OKEN Scanner

— Histologic — steatoză, în grade variabile, a hepatoepiteliilor, intumescență clară (clarificare celulară) și tulbure.

— Histochimic : prezența trigliceridelor în hepatocite și modificări cantitative (și de distribuție în lobul) a glicogenului.

— Electronoptic : mitocondrioză și vacuolizarea reticulului endoplasmatic neted.

— Scintigrafie : morfograma izotopică indică discretă sau evidentă hepatomegalie cu distribuție neomogenă a radiotrasorului în aria hepatică. Lipsa captării splenice.

— Ultrasonografia : în steatoza de gr. III (30%) și IV (50%) se constată modificări caracteristice ale texturii parenchimatoase : ecouri fine, dense și de nivel înalt.

II. **Diagnosticul diferențial**

— *clinic* este cel al hepatomegaliei

— *morfologic* se deosebește ficatul gras :

a) prin aport („Mastfettleber") : în obezitate, diabet.

b) prin malnutriție („Mangelfettleber") : în Kwashiorkor și în sindroamele malabsorbtive (o situație particulară o constituie bypass-ul intestinal aplicat în tratamentul obezității). Ficatul gras din carența proteică se datorează scăderii sintezei de albumină și β-lipoproteine, ceea ce reduce capacitatea ficatului de a se debarasa de grăsimi [120].

c) toxic — medicamentos : intoxicații cu CCl_4 dimetilnitrozamină, etionină, fosfor și aflatoxină ; meprobamatul, acidul paraaminobenzoic, thiosemicarbazona, methimazol, thiouracil și corticoizii (stimulează sinteza lipidică și inhibă transportul lipidelor din celula hepatică).

d) criptogen : în obezitate („ficatul gras gigant nealcoolic al femeilor obeze" — Kalk), în hiperlipoproteinemii.

În toate aceste cazuri, momentul etiologic — precizat printr-o anamneză riguroasă — constituie elementul decisiv pentru diagnostic, deși nu sînt de ignorat și unele diferențe pe plan histologic privind, îndeosebi, distribuția lobulară a încărcării grase.

Scanned with OKEN Scanner

B. HEPATITA ALCOOLICĂ

Diagnosticul pozitiv și diferențial se va face în raport cu forma anatomo-clinico-evolutivă.

I. H.A. ACUTĂ

1. Diagnostic pozitiv

a. *Clinic*

Debut brusc, la un vechi băutor ce a consumat recent o mare cantitate de alcool, cu manifestări dispeptice acute gastro-biliare, subfebrilități, icter ; sînt prezente și semnele „impregnației etanolice". La examenul fizic se constată hepatomegalia fermă. Formă clinică particulară (rară) : hepatita fulminantă, în care sînt prezente semnele de insuficiență hepatică (encefalopatie, sindrom hemoragipar), ascită.

b. *Biologic*

1. Teste cu valoare etiologică :

— Gama-glutamil transferaza serică mult crescută (peste 200 mU/ml).

— Hiper alfa 2 globulinemia și creșterea IgA.

— Hematologic : leucocitoză cu polinucleoză, uneori reacție leucemoidă [35] și anemie.

2. Teste hepatice convenționale :

— Creșterea transaminazelor serice, în special SGOT, la valori, în general, sub 300 U.K. Raportul de Rittis supraunitar.

— Bilirubinemia și fosfataza alcalină crescute moderat (3—5 × valorile normale).

— Sindrom hepatopriv : hiposerinemie, timp de protrombină > 20″, colinesterază scăzută.

— Valori crescute ale alfa$_1$ antitripinei serice [82].

c. *Morfologic*

— Laparoscopic : ficat mare roșu, suprafața netedă, depozite de fibrină.

Scanned with OKEN Scanner

— Histologic : Distrofie granulară și grasă (moderată) centro și perilobulară, necroze focale infiltrație cu polimorfonucleare, corpi Mallory.

— Histochimic : material pironofil aglutinat, perinuclear, celule Kupffer hipertrofiate cu citoplasma slab pozitivă și maximă alcianofilie în nuclei. Se semnalează scăderea semnificativă a ADN în țesutul hepatic [40].

— Electronoptic : mitocondrioză accentuată, hipertrofia RE neted.

2. **Diagnostic diferențial**

Confuzia cea mai frecventă este cu hepatita acută virală (posibilă la un băutor cronic). Dar aci, valorile transaminazelor sînt mai mari (peste 4—500 uk) cu creșterea mai accentuată a SGPT (raportul de Rittis subunitar) ; valorile γ-GT nu ating pe cele din hepatita alcoolică. Serologic, prezența HB_3Ag și a celorlalți markeri ai virusului HB. Se mai insistă [82] asupra valorii discriminative a dozării α_1 antitripsinei serice : mult crescute (359 $ng/_1 \pm 18,0$) în hepatita alcoolică față de hepatita acută virală (285 $ng/_1 \pm 11,3$) ; $p < 0,01$.

II.. **H.A. SUBACUTĂ**

1. **Diagnostic pozitiv**

a) *Clinic*

Se instalează de regulă în continuarea formei acute, simptomatologia fiind dominată de triada : icter (progresiv), sindrom hemoragipar (cutanat și visceral), simptome neurologice de encefalopatie (portală și/sau hepatocelulară). Obiectiv se constată : hepatomegalie, ascită, splenomegalie, purpură, steluțe vasculare.

b) *Biologic*

1. Teste cu valoare etiologică :

— Gamaglutamiltransferaza crescută : 15—20×N.

— Hiper α_2 globulinemie și IgA.

Scanned with OKEN Scanner

2. Teste funcționale hepatice

— Transaminaze constant crescute (200—300 uK).

— Teste de colestază : hiperbilirubinemie progresivă, fosfatază alcalină și leucinaminopeptidaza>, hiperlipemie.

— Sindrom inflamator prezent : r. Timol crescută, hipergamaglobulinemie moderată.

— Teste de insuficiență hepatocelulară : hiposerinemie, teste de criză alterate (timp de protrombină sub 60%), colinesteraza serică sub 90 μ mol/ml.

— Teste de traversare alterate : retenția BSP>12%, clearance-ul fracțional ^{198}Au sub 10%.

c) *Morfologic*

— Laparoscopic : ficat mărit de culoare roz-portocalie cu suprafața granular-grunzoasă : pe alocuri aspect pestriț-șagrinat. Capsula vascularizată.

— Histologic : Distrofie hidroprotidică accentuată cu necroze unicelulare și în focare, steatoză masivă (uneori veritabile pseudochiste lipidice), stază biliară, semne de regenerare ; masiv infiltrat inflamator limfoplasmocitar cu caracter invaziv porto-centrolobular, fibroză invazivă cu neoformație de canalicule biliare.

— Histochimic : scăderea ARN citoplasmic, glicogen distribuit neomogen „în tablă de șah", prezența mpz neutre în membrana bazală a sinusurilor ; material alcianofil în zonele de fibroză.

— Electronoptic : degenerarea mitocondriilor, frecvenți lisosomi, picături de grăsime intracitoplasmic și intranuclear, proliferare de fibroblaști și benzi colagene perisinusoidale și în jurul spațiului Disse.

2. **Diagnostic diferențial**

Se face cu distrofia hepatică subacută virală, care pe plan morfologic prezintă bridging și multilobular necrosis dar fără aspecte de steatoză masivă sau prezența de hialin alcoolic ; datele anamnestice ca și unele teste biologice sau markeri serologici ajută la elucidarea diagnosticului.

Scanned with OKEN Scanner

Mai pot fi luate în discuție unele hepatite toxice (CCl_4, fosfor) sau medicamentoase. Precizarea momentului etiologic, unele diferențe biologice (citoliza intensă în hepatitele toxice și colestaza accentuată în cele medicamentoase) și morfologice sînt discriminative.

III. **H.A. CRONICĂ** (activă)

1. **Diagnostic pozitiv**

a) *Clinic*

Are un tablou clinic mai estompat față de primele două forme, manifestările simptomatice fiind relevate cu ocazia unei recurențe libaționale. Mai ușor recognoscibilă la cei cu episod acut în antecedente, afecțiunea este mult timp ignorată la cei cu hepatită alcoolică cronică primară, dezvoltată din steatoză. Prezența sindromului dispeptic interdigestiv, dar mai ales manifestările generale ca astenie accentuată și slăbire, aduc pe pacient la medic. Examenul obiectiv descoperă hepatomegalia, de consistență crescută, sensibilă, asociată cu splenomegalie moderată.

b) *Biologic*

Testele de explorare funcțională hepatică nu diferă esențial de cele constatate în hepatita cronică activă virală :

— S. de citoliză : transaminaze crescute la valori moderate (pînă la 3—4 $\times$N), hipersideremie (peste 120 γ%).

— Sindromul inflamator-mezenchimal : reacția Timol, gamaglobuline peste 25%) și alfa$_2$globuline (peste 10%), imunoglobuline G și A crescute. Testul rozetei E la valori sub 35% (indică deprimarea imunității celulare).

— Sindromul retenției biliare și cel hepatopriv prezente în grade variabile, corespunzătoare momentului evolutiv. Bilirubinemia directă și indirectă (hipersplenism ?) crescute (3—5 mg%), fosfataza alcalină moderat crescută ; hiposerinemie (sub 50%) ; colinesteraza serică (sub 100 μ mol/ml), retenția BSP crescută.

Se adaugă creșterea moderată, în orice caz semnificativ crescută față de hepatita cronică activă virală, a γ-GT ($\overline{X}$=150 U/l).

Scanned with OKEN Scanner

c) *Morfologic*

— Laparoscopic : ficat pestriț (fond portocaliu cu roșu), suprafața granulară cu tendință de micronoduli (asincronism lobular) ; ectazii capilaro-venulare în ligamentul rotund și peritoneul parietal.

— Histologic : distrofie hidroprotidică cu necroze unicelulare și în focare ; distrofie grasă moderată interesînd aprox. 50% din hepatocite ; infiltrat inflamator limfoplasmocitar portal cu tendință invazivă („piecemeal-necrosis") ; fibroză portală și pericentrolobulară ; reacție Kupfferiană moderată.

— Histochimic : canalicule biliare de neoformație detectate prin prezența de material PAS+și alcianofil la polul apical al epiteliului lor ; se adaugă modificările distrofice care privesc glicogenul și ARN-ul.

— Electronoptic : mitocondrioza, alterarea RE, prezența celulelor perisinusoidale cu fascicole de fibre colagene în jur și prezența de limfocite în spațiile Dissè și printre hepatocite.

— Scintigrafic. Morfograma izotopică indică o fixare neomogenă pe o arie crescută, cu tendința de transformare pătrată a formei de organ (hipertrofia lobului stîng) ; captarea splenică constant prezentă.

2. **Diagnostic diferențial**

Vizează îndeosebi, hepatita cronică activă virală, cea mai frecventă boală cronică activă a ficatului în zona noastră geografică. Lipsa markerilor virali, unele particularități biologice și morfologice ca și surprinderea (anamnestică) a momentului etiologic, sînt criteriile de care trebuie ținut cont la această departajare.

C. STEATOFIBROZA

I. Diagnostic pozitiv

1. *Clinic.* De regulă asimptomatică și doar prezența unei hepatomegalii ferme la un fost mare băutor (cu eventuale antecedente de hepatită alcoolică), ne sugerează diagnosticul.

Scanned with OKEN Scanner

2. *Biologic.* Testele de explorare hepatică, precum și cele cu valoare etiologică sînt, de obicei, negative sau similare cu cele din steatoză.

3. *Morfologic*

— Laparoscopie : ficat mărit, de culoare roz-portocaliu, marmorat cu galben sau albicios prin îngroșarea difuză a capsulei ; suprafața neregulată nu prin noduli ci prin retracții-depresiuni, de regulă asimetrice pe cei doi boli ; microchistegrăsoase pe suprafață.

— Histologic : steatoză moderată sau importantă (pînă la 75%) ; fibroză portală cu tendință la realizarea de punți porto-portale, fără alterarea arhitecturii lobulare ; lipsa necrozelor și a nodulilor de regenerare.

— Histochimic : aspecte de fibroză portală (col. PAS-alcian) și prezența trigliceridelor în hepatoepitelii.

— Electronoptic : modificări parenchimatoase similare celor din steatoză, se adaugă benzi colagene portoperisinusoidale și intercelulare.

— Scintigrafic : aria hepatică puțin mărită, cu fixare variabilă (intensitate medie cu distribuție neuniformă) și o captare splenică „în urme" cu „K" normal (18% ±4,2).

II. **Diagnostic diferențial.** Este cel al hepatomegaliei.

D. CIROZA HEPATICĂ ALCOOLICĂ

I. Diagnostic pozitiv

1. *Clinic.* Relativ ușor în prezența marilor sindroame : hipertensiune portală, ascito-edematos, icteric, neuroendocrin. Trebuie avută în vedere însă latența mare clinică a procesului cirotic, ceea ce face ca diagnosticul clinic să fie tardiv [70] ; uneori sînt prezente simptome de hepatită alcoolică.

2. *Biologic.* Sînt prezente, în grade variabile, toate sindroamele biologice hepatice, similare cu cele din alte tipuri (etiologice) de ciroze. Și aci, ca și în H.A. cronică, γ-GT este mai cres-

Scanned with OKEN Scanner

cută decît în alte forme de ciroză, constituind astfel un marker biologic important.

3. *Morfologic*

— Laparoscopia : este suverană pentru diagnostic ; puncția biopsie hepatică oarbă este insuficientă ignorînd diagnosticul în 24% [55]. Endoscopic se constată : ficat mărit sau micșorat de volum (în funcție de stadiu), cu suprafața neregulată, micro sau medionodular, cvasiomogen. Consistența parenchimului e dură, marginea inferioară tranșantă și ficatul se lasă ușor mobilizat în bloc de laparoscop. Culoarea sa este mai deschisă decît normal, cu modificări posibile după cum există semne de colestază, de steatoză sau încărcare ferică. Prezența semnelor de hipertensiune portală.

— Histologic : aspectul de ciroză inelară cu noduli de regenerare de mărimea lobulilor sau mai mici. Este vorba de un teritoriu de parenchim, mai mult sau mai puțin rotund, înconjurat de o bandă de scleroză, în interiorul căreia arhitectura normală a ficatului a dispărut, traveele au pierdut orientarea lor regulată. Bandele de scleroză se întind de la un spațiu port la altul și penetrează în lobul ; ele sînt sediul unei infiltrații mai mult sau mai puțin importante de celule inflamatorii. În plus, se observă fenomene de degenerescență a hepatocitelor cu încărcarea grasă și semne de regenerare celulară. Adesea coexistă leziuni de hepatită alcoolică : necroze unicelulare și focale, distrofie grasă, infiltrat limfoplasmocitar masiv formînd micronoduli ; prezența inconstantă a corpilor hialini Mallory.

— Histochimic : prezența mpz neutre și creșterea pas-pozitivității substanței fundamentală și modificări parenchimatoase similare cu cele din hepatita alcoolică.

— Electronoptic : imaginea este dominată de proliferarea celulelor Kupffer și a celulelor perisinusoidale, în jurul cărora se remarcă benzi groase de fibre colagene ce se insinuează adînc în spațiile interhepatoepiteliale ; caracteristică este și proliferarea ducturilor biliare înconjurate de fibre colagene ; încărca-

Scanned with OKEN Scanner

rea grasă a hepatoepiteliilor diminuă, dar alterările mitocondriale se menţin exprimate.

— Scintigrafic : fixare neomogenă pe o arie de organ mărită, alteori micşorată, cu tendinţa de transformare pătrată a formei de organ. Stimulare în măsură variabilă a SRE splenic (uneori captarea splenică depăşeşte aria hepatică), cu scăderea clearance-ului fracţional ($K = 9,4\% \pm 2,7$).

II. Diagnostic diferenţial

Va viza hepatomegalia şi ascita. Odată eliminate cirozele de altă etiologie (ciroza post hepatitică, hemocromatoza, ciroza biliară primitivă, b. Wilson), diagnosticul diferenţial se face cu :

1. Cancerul primitiv al ficatului grefat pe ciroză. Un icter intens şi progresiv, apariţia unei ascite fără factor declanşator la un etilic cunoscut şi sevrat de mult timp, dureri spontane în hipocondrul drept, un ficat de volum crescut, de o duritate pietroasă, neregulat şi dureros la palpare. Biologic : creştere importantă şi progresivă a fosfatazei alcaline şi AFP (fig. 75).

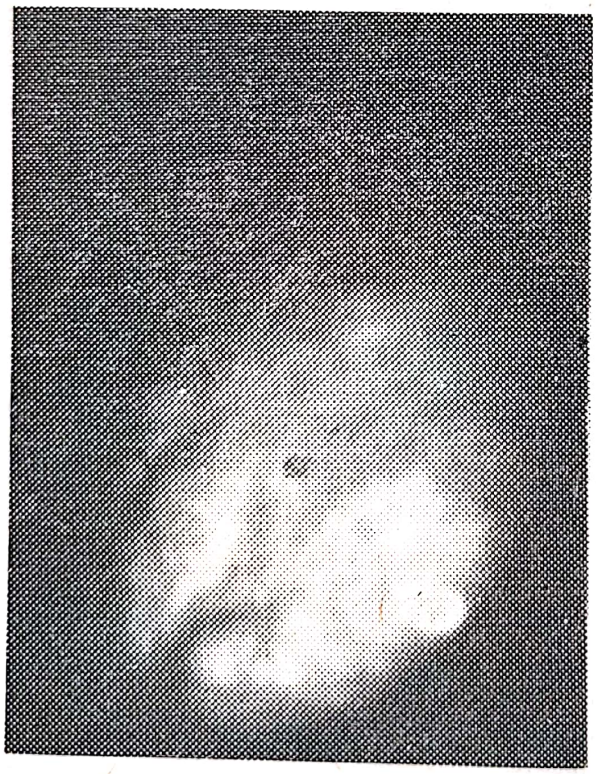


Fig. 75. Adenociroză alcoolică. Aspect endoscopic.

2. Sindromul Budd-Chiari cronic prin tromboză a venelor suprahepatice. Existenţa unei nete hipertrofii a lobului stîng hepatic, posibilitatea unei poliglobulii responsabile de tromboză, sînt elemente de orientare importante.

Se mai pune problema de a distinge encefalopatia hepatică de alte encefalopatii alcoolice : delirium tremens, sindromul Korsakoff, encefalopatia Gayet-Wenicke.

În diferenţierea precomei hepatice de delirium tremens se va ţine cont de următorii parametrii (după Davidson şi Solaman — citaţi [111]).

Scanned with OKEN Scanner

	Deliruim tremens	Precoma hepatică
1. Starea de conștiență	alertă	abnubilare
2. Activitate psihomotorie	da	nu
3. Anxietate	da	nu
4. Vorbirea	rapidă	dificilă
5. Halucinații	de regulă	neobișnuit
6. Tremor	fin	flapping
7. Flushing, tahicardie	prezente	absente
8. Tratament	clorpromazin	Neomicină și dietă fără proteine

BIBLIOGRAFIE

1. Afshani, P., Tooney, M., Puppion, D., Kaplowitz, N. *Abnormalities in alpha lipoproteins in alcoholic liver disease.* Gastroenterology, 1979, 76, 5, 1273.
2. Ahmad, M. L., Perrillo, R. P., Sunwoo, Y. L., Donati, R. M. *Hepatic Xenon—133 retention: a non-invasive diagnostic test for steatosis.* Gastroenterology, 1977, 73, 5, 1211.
3. Albot, G., Parturier-Albot Monique, Boisson, J. *Les hepatites alcooliques subague et cirrhogene.* În : Foie et voies biliares. Exp. Scient Franc., Paris, 1976.
4. André, F., André, C. *Participation de l'immunoglobuline A monomèrique et dimèrique à l'hipergammaglobulinémie de la cirrhose éthilique.* Biolog. Gastroent., 1976, 9, 147—150.
5. Aron, E. *Dépistage et controle de l'alcoolisme chronique.* Med. et Hyg., 1976, 1207, 1274—1276.
6. Aron, E., Baglin, M. C., Lamy, J., Weill, J. *Le dépistage de consomation alcoolique chronique et la control du sévrage.* Sem. Hop., Paris, 1977, 53, 25—28, 1503—1509.
7. Banciu, Tr., Berinde, L., Marcoane Elena, Ciocîrdel Maria, Hornea Elena, Ocica, I. *Studiu privind aportul diagnostic al dozării γ-GTP în unele afecțiuni hepato-biliare.* Med. Internă, 1979, 31, 5, 465—470.
8. Banciu, Tr., Prodan, P., Berinde, L. *Valeur de la laparoscopie dans le diagnostic des formes et des états de la stéatose hépatique.* IV. Mondial Congress of Endoscop. dig., Madrid, 1978, 106.
9. Banciu, Tr., Berinde, L., Prodan, P., Deutsch, G., Tudose, N. *Aspecte scintigrafice în steatoza hepatică; corelații histologice și endoscopice.* Med. Internă, 1979, 31, 1, 57—64.

9 a. Banciu, Tr., Iovin, Gh., Berinde, L. *Aspecte ecotomografice în pancreatita cronică (ocultă) alcoolică.* Consf. jud. „Pancreatitele", Deva, 1982.

Scanned with OKEN Scanner

25. Chaput, J. C., Courpotin, G., Buffet, C., Labayle, D., Martin, E., Etienne, J. P. *L'hépatite alcoolique aigue a-t-elle en dehors de la cirrhose, une expresion clinique et biologique particulière ?* Gastroenterol. Clin. Biol., 1978, 2, 10, 851.
26. Chaput, J. C., Lecomte, M. V., Poynard, T., Buffet, C., Labayle, D., Êtienne, J. P. *Rélations entre le volum globulaire moyene, les consommations alcooliques et tabagiques.* Gastroenterol. Clin. Biol., 1979, 3, 221—226.
27. Chaput, J. C., Poynard, T., Tapoz, L., Buffet, C., Lecomte, M. V. *Quelles lesions histologiques élémentaires expliquent l'elevation de la γ-GTP sérique dans les atteintes alcooliques.* Gastroenterol. Clin. Biol., 1980, 4, 1 bis, 95 A.
28. Charbonier, A. *Étapes actuèlles du diagnostic de la morphologie hépatique.* Med. et Hyg., 1977, 35, 1355—1356.
29. Chen, T., Kiernan, T., Leevy, C. M. *Serum collagen peptidase : a marker of hepatic fibrogenesis in alcoholic liver disease.* Gastroenterology, 1979, 77, 5, A. 7.
30. Clark, P. M. S., Kricka, L. J. *Biochemical tests for alcohol abuse.* British. J. Alcohol and alcoholism. 1981, 16, 1, 11—26.
31. Cohen, J. A., Kaplan, M. M. *The SCOT/SGPT ratio-an indicator of alcoholic liver disease.* Dig. Dis. and Science, 1979, 24, 11, 835—838.
32. Combes, B., Shave, G. M., Cunningham, F. G., Walker, F. B., Shorey, J. W., Ware, A. *Serum γ-GT activity in viral hepatitis.* Gastroenterology, 1977, 72, 2, 271—274.
33. Connel, A. M., Weir, D., Fitzgerald, O., Mc.Donald, W., Whelton, M., Mc. Carthy, C., Kennedy, J., Fairman, M., Ball, C. *Comparison of features of alcoholic liver disease.* Gastroenterology, 1977, 73, 5, 1216.
34. Cucuianu, M., Vlaicu, R., Zdrenghea, D., Baciu, D., Pop, M., Tapălagă, D., Opincaru, A. *Contribuția determinării de pseudocolinesterază și γ-GT serice la studiul hepatopatiilor cronice.* IX. Ses. științ. Acad. șt. med., Buc., 1978, 104.
35. Dao, C. *Réaction leucemoide au cours d'une hepatite alcoolique aigue.* Nouvelle Presse Med., 1976, 5, 21, 1363—1364.
36. Dedieu, P., Simon, J., Chatal, J. F., Buzolin, F., Partz, J., Mininconi, P. *Le desage radio-immunologique de l'alpha-feto-proteine dans hépatopatie alcoolique.* Gastroenterol. Clin. Biol., 1978, 2, 1, 7—14.
37. Dienstag, J. L., Carter, Ea., Wands, J. R., Isselbacher, K. J., Fischer, J. E. *Plasma α-amino-n-butyric acid to leucine ratio Non specificity as a marker for alkoholism.* Gastroenterology, 1978, 75, 561—565.
38. Doffoël, M., Bockel, R. *Variations des acides amines, de l'insuline et de glucogen au cours de la cirrhose éthylique.* Gastroenterolog. Clin. Biolog., 1980, 4 1 bis, 99 A.
39. Dousset, J. C., Fourcade, A., Lamy, J. N., Soula, G. *Etude des apo lipoproteines C_{II} et C_{III} de VLDL lors d'une consumation alcoolique chronique excesive.* Path. Biolog., 1980, 28, 7, 453—456.
40. Dzambas, D., Djarkovic-Svajcer, K., Svircevik, A., Ziranovic, M., Banik, B., Vucovic, V. *Determination of the alcoholic dehydrogenase activity and protein in liver tissues of alcoholics.* XI. Intern. Congr. of Gastroent., Hamburg, 1980, 166.

Scanned with OKEN Scanner

57. Husby, G., Skrede, S., Biomkoff, J. P., Jacobsen, C. D., Berg, K., Gjone, E. *Serum immunoglobulins and organ non specific antibodies in diseases of the liver.* Scand. J. Gastroent., 1977, 12, 297—304.
58. Iseri, O. A., Gotlieb, L. S. *Alcoholic hyalin and megamitochondria as separate an distinct entities in liver disease associated with alcoholism.* Gastroenterology, 1971, 60, 1027—1035.
59. Ishii, H., Okuno, F., Ebihara, Y., Takaji, T., Tsuchya, M. *Hepatic and intestinal γ-GTP activity; its enhancement after chronic etanol administration and significance as a marker of alcoholic liver injury.* Gastroenterology, 1980, 79, 5, 1132.
60. Jäger, W. *Transaminasen bei alkoholischen Leberschedingung.* Münch. Med. Wsch., 1976, 118, 32, 33, 1019—1020.
61. Jenkins, W. J., Peters, T. J. *Mitochondrial enzyme activites in liver biopsies from patients with alcoholic liver disease.* GUT, 1978, 19, 241—244.
62. Kalant, H., Orrego, H., Israel, Y., Wolfish, P. G., Rankin, I., Findlay, I. *Serum triodotyronine as an index of severity and prognosis in alcoholic liver disease.* Gastroenterology, 1977, 73, 5, 1227.
63. Kanagasundaram, N., Kakumu, S. B., Chen, T., Leevy, C. M. *Alcoholic hyalin antigen and antibody in alcoholic hepatitis.* Gastroenterology, 1977, 73, 6, 1368—1373.
64. Kater, L., Jöbsis, A. C., Baart, E. H., Kuyper, F., Vogten, A. J. M., Grym, R. *Alcoholic hepatic disease. Specificity of Ig A. deposits in liver.* Am. J. of. Clin. Path., 1979, 71, 1, 51—57.
65. Kershenobich, D., Garcia-Tsao, G., Saldana, S. A., Rojkind, M. *Relations between blood lactic acid and serum proline in alcoholic liver cirrhosis.* Gastroenterology, 1981, 80, 5, 1012—1015.
66. Kiyonaga, G., Kawato, S., Kojima, J., Kato, M., Toge, F. *Laparoscopic study an unevenness of liver surface in chronic liver disease.* VI. Mond. Congress of Gastroent., Madrid, 1978, 184.
67. Konttinen, A., Hartel, G., Louhijo, A. *Multiple serum enzyme analyses in chronic alcoholics.* Acta Med. Scand., 1970, 188, 257.
68. Lafargue, P., Couture, J. C., Pousot, P. *Intérét réel de la determination de l'activite γ-GT en pathologie hepato-biliaire.* Nouvelle Presse Med., 1976, 5, 27, 1697.
69. Labaye, D., Chaput, J. C., Albuisson, F., Buffet, C., Martin, E., Etienne, J. P. *Analyse histologique comparative des biopsies du lobe droit et du lobe gauche dans les lesions alcooliques du foie.* Gastroenterol. clin. biol., 1978, 2, 235.
70. Labaye, D., Buffet, C., Étiènne, J. P. *Diagnostic d'une cirrhose alcoolique.* Rev. Prat., 1976, 26, 51, 3583—3598.
71. Lamy, J., Baglin, M. C., Weill, J., Aron, E. *Gamma-glutamyl-transpeptidase serique et alcoolisme.* Nouvelle Presse Med., 1975, 4, 7, 487—490.
72. Lamy J., Aron, E., Ferraut, J. P., Weill, J. *Le bilan alcoolo-hepatique au cours de la surveillance et du dépistage des éthiliques.* Ann. Gastroent. hepatol, 1975, 11, 291—298.
73. Levin, D. M., Barker, Al., Rochman, H. Boyer, J. L. *Alcoholic patients with chronic abnormalities in liver function harbor unsuspected non alcoholic liver disease detectable only by liver biopsy.* Gastroenterology, 1977, 72, A/149 (1472).

Scanned with OKEN Scanner

8. PROGNOSTIC

Soarta pacienților cu hepatopatie alcoolică este strîns corelată cu abstinența sau continuarea consumului de alcool, aceasta independent de stadiul bolii, referitor la prognosticul „quo ad vitam". Desigur, se pot face nuanțări din acest punct de vedere. Dacă în cazul hepatitei alcoolice și cirozei e vorba doar de prelungirea supraviețuirii, uneori destul de importantă, în steatoză și steatofibroză se poate vorbi de o veritabilă vindecare.

Se apreciază că perspectiva pacienților cu ciroză alcoolică este potențial mult mai favorabilă decît a pacienților cu afecțiune hepatică comparabilă de altă cauză [3].

Hepatita alcoolică acută este complet reversibilă în cele mai multe cazuri ; în forma subacută rata mortalității este destul de ridicată : 30% (Hadison, 1966 — citat [3]).

Pe ansamblu, mortalitatea în hepatita alcoolică se estimează la 1,5—8%.

Semne de prognostic mai grav : steluțele vasculare, hiperbilirubinemia (>5 mg %) și azotemia.

Studiul iterativ (urmărirea histologică pe o perioadă de 1—11 ani) efectuat de Alves și col. [1] a arătat, la 12 foști pacienți cu hepatită alcoolică ce au continuat să bea, prezența cirozei în 4 cazuri (33%) ; dintre cei 6 care nu au mai băut, doar la unul (10%) s-a constatat ciroză.

Scanned with OKEN Scanner

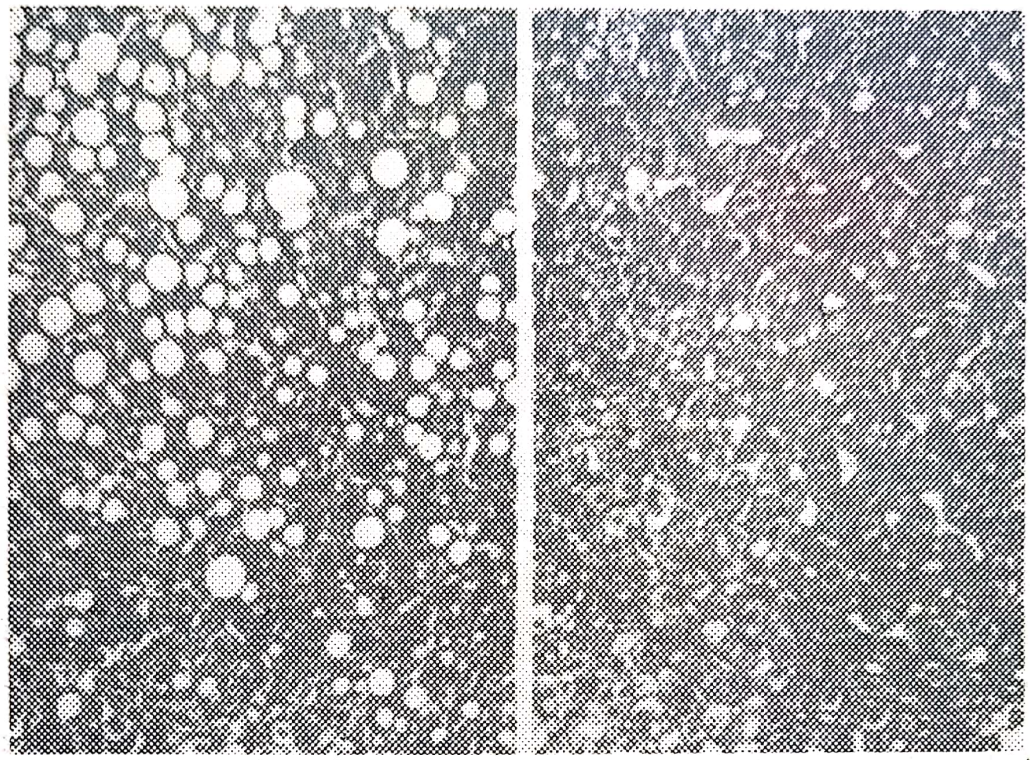


Fig. 76. a) și b) Steatoză hepatică moderată (a) ; după 3 luni de abstinență (b). (După Phlippen).

Pacienții cu steatoză, chiar severă, se vindecă în cîteva zile sau săptămîni prin încetarea consumului de alcool ; steatoza dispare și, concomitent, hepatomegalia regresează. Mobilizarea grăsimii din ficat se poate prelungi dacă steatoza este extremă și chistele grăsoase pot rămîne în ficat mai multe luni, dar fără consecințe clinice (fig. 76).

Mai rar, în evoluția steatozei hepatice putem asista la momente dramatice care grevează asupra prognosticului general. Este vorba de producerea unor embolii grăsoase în plămîn, creier, rinichi, cauzate de ruperea unor chiste grăsoase intrahepatice ca urmare a unor traumatisme sau leziuni toxic-necrotizante hepatice.

Prognosticul pacienților cu ciroză depinde atît de extinderea bolii, cît și de aderența lor la programul terapeutic. Studiul lui Powel și Klatskin [8] arată că supraviețuirea la 5 ani la grupul de abstinenți comparativ cu băutorii a variat în funcție de diversele complicații : icter (57,5 față de 33,3%) ; ascită

(52,4 față de 32,7%) și hematemeza (35 față de 21%). Rata de supraviețuire a pacienților care au depășit primul an și care continuă să se abțină de la alcool a fost de 86,2% pentru următorii 4 ani [7].

Datele statistice referitor la prognostic sînt extrem de variabile în diversele statistici (între 30—88% supraviețuirile la 4 ani), aceasta explicîndu-se prin [2] :

1. Proporția de cirotici care devin abstinenți.

2. Selecția bolnavilor studiați.

3. Momentul din istoria unei ciroze în care s-a pus diagnosticul.

Elemente de prognostic. În afara celor amintite la hepatita alcoolică, în cazul cirozei va trebui avut în vedere :

a) Rezistența peste 2 luni a unei ascite la tratamentul medical implică decesul a 8 din 10, în timp de 1 an [2].

b) Cînd semnele de insuficiență hepatocelulară apar după o hemoragie digestivă, o infecție peritoneală, excese alcoolice. Valoarea prognostică pe termen scurt (cîteva săptămîni) este gravă, dar pe termen mediu mai favorabilă decît în cazul apariției lor spontane.

c) Alterarea clearance-ului la BSP, hipoalbuminemia, hipoprotrombinemia și hipergamaglobulinemia au o semnificație prognostică defavorabilă [9]. În ultimul timp se acordă o valoare predictivă testului cu aminopirină $^{14}CO_2$. Datele lui Schneider și col. [12] îi acordă valoare în aprecierea supraviețuirii pe termen scurt, evoluția și severitatea histologică, superioară celorlalte teste.

d) Sexul și vîrsta sînt fără valoare pentru prognostic. Durata medie de viață este ceva mai scurtă pentru femei.

e) Valoarea prognostică a hepatomegaliei este discutabilă, dată fiind o insuficientă corelație anatomo-clinică și morfofuncțională.

f) Asocierea unei hemoragii digestive, a unei alterări a stării generale și a două semne majore de insuficiență hepatică

Scanned with OKEN Scanner

(icter, ascită, encefalopatie) presupun un prognostic defavorabil (80% mortalitate în curs de 1 an).

g) Pe o perioadă dată de ani, cu cît evoluția anterioară a cirozei a fost mai lungă, cu atît prognosticul este mai bun.

Se estimează că alcoolicii au o rată a mortalității mai mare față de medie, băutorii moderați avînd o mortalitate mai mică decît marii băutori [7].

O urmărire pe o perioadă de 5—10 ani a 139 pacienți cu aspect endoscopic de ciroză micronodulară a permis lui Harinara și col. [5] să aprecieze valoarea predictivă asupra prognosticului cirozei :

1. Rata supraviețuirii la 5 și 10 ani la pacienții cu ciroză și mărirea lobului drept a fost de 71,2% și, respectiv, 53,4% — semnificativ mai mare decît la cei care prezentau atrofia lobului drept (30,0% și 12,7% : $p<0,001$).

2. Rata supraviețuirii la 5 ani a pacienților cu ciroză tip micronodular (<3 mm) a fost de 70,6%, semnificativ mai mare decît la cei cu ciroză medio sau macronodulară (>3 mm, diametru) la care supraviețuirea a fost de 36% ($p<0,001$).

3. Rata supraviețuirii la 5 ani a pacienților cu ciroză „tip îngust" a fost de 61,4%, semnificativ mai mare decît la cei cu tipul „stromal" larg : 43,2% ($p<0,05$).

Cauzele de deces în hepatopatia alcoolică sînt :

1. Insuficiența hepatică : 30—40%.

2. Hemoragia digestivă : 25—30%.

3. Hepatomul : 2—9%.

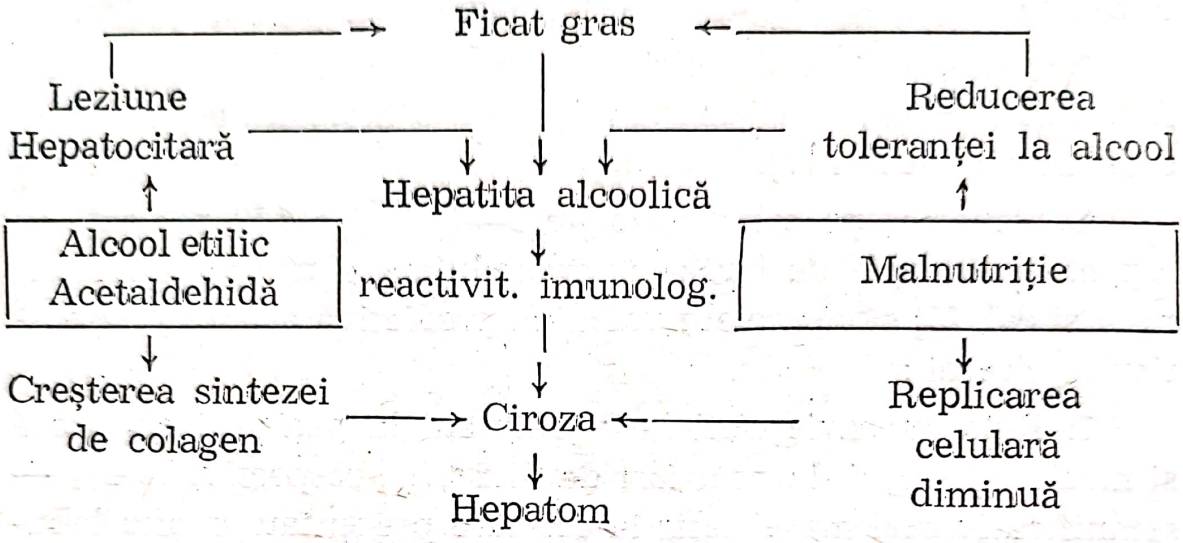
4. Afecțiuni diverse : 26—35% : infecții, boli vasculare, cancere.

Atît studiile retrospective cît și cele prospective asupra istoriei naturale a cirozei hepatice arată că tratamentul medical precoce, riguros și meticulos, va prelungi viața, scade mortalitatea și evită sau previne apariția unor complicații.

Astăzi, ciroza alcoolică poate fi prevenită și evoluția sa nu este spontan progresivă, cu condiția ca alcoolul să fie suprimat

Scanned with OKEN Scanner

și pacientul tratat corect în diversele faze ale hepatopatiei etanolice :



Mecanisme și interacțiuni eventuale între diferitele faze ale hepatopatiei alcoolice. (După Leevy — [6 a]).

Se poate scădea morbiditatea și mortalitatea acestei boli printr-un program tridimensional :

a) Detecția ficatului gras, a hepatitei alcoolice sau a fazei precoce a cirozei ;

b) Prescripția unui plan de tratament destinat a corija anomaliile hepatice și a preveni agravarea leziunilor parenchimului ;

c) Program de dezintoxicare pe termen lung pentru a suprima dependența de alcool.

Riscul de a face un hepatom este mai mare la alcoolici. Peste 30% din ciroticii gravi care supraviețuiesc peste 5 ani fac un hepatom malign [6 a]. Un cancer hepatocitar poate fi provocat de agenți carcinogeni primari, lent metabolizați de un ficat bolnav sau de agenți secundari a căror biotransformare este accelerată. Reacții chimice covalente a agenților cancerigeni cu ARN, ADN și proteine sînt probabil responsabile de această evoluție.

Scanned with OKEN Scanner

Referitor la hepatita alcoolică, o serie de factori pot avea o valoare predictivă :

1. Forma anatomo-clinică de boală.

În cea acută și subacută există o mortalitate importantă ; se consemnează procentaje între 25% și 85% din cazuri, cu referire — îndeosebi — la forma fulminantă [1, 7]. Decesul survine în primele 3 pînă la 6 luni de la debut, mai rar înainte și după acest interval. Cauzele de deces sînt : insuficiența hepatică majoră (coma hepatică), hemoragia digestivă ; se mai poate instala o septicemie sau insuficiența renală care să ducă la exit.

Dintre testele biologice cu valoare predictivă peiorativă amintim : hiperbilirubinemia, leucocitoza, hipoalbuminemia și hipoprotrombinemia. O semnificație deosebită se acordă dozării triiodotironinei și T_3 inverse ca index de gravitate [6, 11], precum și determinarea coliglicinei serice [10].

În formele cronice, rata mortalității este mai redusă, chiar în condițiile în care nu s-a renunțat la toxic. Astfel, se apreciază că în hepatita alcoolică fără restructurare lobulară, după 3 ani și 6 luni de la precizarea diagnosticului, decesul a survenit la 8% din cazuri ; în schimb, în forma cu început de restructurare cirogenă, după 2 ani și 6 luni, rata mortalității a crescut la 12%. De menționat că, în ambele loturi, bolnavii nu au renunțat la consumul de alcool [4].

4. Renunțarea sau continuarea consumului de alcool.

După Rotermund [10 a], la bolnavii cu hepatită alcoolică acută care supraviețuiesc și renunță la alcool, există 4 posibilități evolutive :

a) Vindecare cu restituțio ad integrum, fenomen destul de rar, sau vindecare cu persistența unei fibroze moderate fără implicații funcționale hepatice. Chaput [2 a] și Keiner admit și ei această posibilitate evolutivă ideală, considerînd-o, de asemenea, ca o situație de excepție. Normalizarea tabloului histologic survine într-un interval de 3 pînă la 7 luni.

b) Dispariția necrozei și a infiltratelor inflamatorii cu persistența unei scleroze hialine, predominant centro-lobulare. Prin acest proces restant se realizează condiții pentru apariția hiper-

Scanned with OKEN Scanner

tensiunii portale de tip postsinusoidal (compresiunea și lezarea venelor centrolobulare). În condiții de abstinență, situația poate rămîne staționară, aceste cazuri beneficiind de tratament chirurgical.

c) Apariția cirozei hepatice. Aceasta se instalează rapid, în cîteva săptămîni, fiind vorba de o ciroză subacută, sau tardiv, după luni sau cîțiva ani de la debutul clinic al bolii. Procesul se stabilizează în condițiile renunțării la toxic.

d) Trecerea într-o hepatită cronică agresivă, cînd pe prim plan se situează mecanismul autoimun.

Cît privește formele cronice de boală, evoluția, în condiții de abstinență este în marea majoritate a cazurilor favorabilă. Se produce o vindecare cu restituție ad integrum sau, mai frecvent, o vindecare cu persistența unor leziuni cicatriciale minime.

Abstinența nu poate întotdeauna să evite evoluția hepatitei alcoolice spre ciroză (Brunt).

În cazul cînd nu se renunță la alcool, în ambele forme de boală, evoluția este severă, prognosticul fiind rezervat. După Thaler, în formele cronice, în 50% din cazuri apare o ciroză hepatică.

Maier a efectuat un studiu prospectiv prin care a urmărit evoluția în timp a hepatitei alcoolice în condițiile nerenunțării la toxic, arătînd că evoluția este condiționată de stadialitatea morfologică (ciroza a survenit la 53% după 2,6 ani la cei cu început de restructurare și numai la 33% după 3,6 ani la cei fără restructurare).

3. Factori constituționali-genetici.

4. Factori nutriționali.

Se mai menționează două aspecte deosebite în evoluția procesului hepatic :

a) O înrăutățire a stării clinico-biologice a bolnavului în primele săptămîni de la spitalizare în condiții de sevraj alcoolic și tratament adecvat. Fiind exclusă toxicitatea directă a alcoolului, se presupune că aceasta s-ar datora unei perturbări imunologice consecutive suprimării toxicului.

Scanned with OKEN Scanner

b) Potențialul evolutiv al procesului hepatitic. În prezent se consideră hepatită alcoolică ca un stadiu intermediar obligatoriu în procesul de constituire a cirozei hepatice. Cu totul excepțional ciroza hepatică se poate dezvolta dintr-o steatofibroză.

O valoare predictivă deosebită, pe plan morfologic, se atribuie sclerozei perivenulare [13, 14], a cărei depistare încă din stadiul de steatoză indică tendința de progresiune a acesteia spre ciroză, scurtcircuitînd stadiul de hepatită alcoolică.

BIBLIOGRAFIE

1. Alves, P. S., Alexandrino, P. T., Batista, A. S., Correira, J. P. *Acute alcoholic hepatitis.* Gastroenterology, 1980, 79, 5.
2. Beraud, C., Amouretti, M., Boisseau, C., Conzigon, P. *Le prognostic des cirrhoses alcooliques.* Rev. Prat., 1976, 26, 51, 3665.

2, a. Chaput, J. C., Buffet, C., Labayle, D. *Les aspects cliniques et le traitement des hépatites alcoolique non cirrhotiques.* Rev. Prat., 1976, 26, 51, 3573—5580.

3. Galambos, J. T. *The cirrhosis,* În Bokus, H : *Gastroenterology,* W. B. Saunders Philadelphia-London-Toronto, 1976, 378—403.
4. Gardies, A., Jacquin, T., Cornet, C., Viguie, R. *Prognostic des cirrhoses éthiliques au stade de la première décompensation ascitique.* Ann. Gastroent. Hepat., 1978, 14, 233—237.
5. Harinara, Sh., Monna, T., Yamamoto, S. *The prognostic value of perironeoscopic findings in patients with liver cirrhosis.* Gastroenterology (Japonia), 1981 15, 4, 579—584.
6. Kalant, H., Orrego, H., Israel, Y., Wolfish, P. B., Rankin, J., Findlay, J. *Serum triiodothyronine as an index of severity and prognosis in alcoholic liver disease.* Gastroenterology, 1977, 73, 5, 1227.

6 a. Leevy, C. M. *La cirrhose hépatique.* Das. Mediz. Prisma, 1976, 4.

7. Marmot, M. G., Rose, G., Shipley, M. J., Thomas, B. I. *Alcohol and mortality.* Lancet, 1981, 1, 8220, 580—583.
8. Powell, W. J., Klatskin, G. *Duration of survinal in patients with Laennec's cirrhosis.* Ann. J. Med., 1968, 44, 406.
9. Psarski, Z., Zaborowski, P., Crys, I., Lewandowska, A. M. *The significance of immunoglobulins in the prognosis of alcoholic hepatocellular damage.* XI. Intern. Congress of Gastroent., Hamburg, 1980, 232.
10. Roberts, E. A., Orvego, T., Blake, J., Kapas, B. *Cholyglycine as an indes of severity in alcoholic liver disease.* Gastroenterology, 1979, 76, 5, 1227.

Scanned with OKEN Scanner

9. POSIBILITĂȚI CURATIVO-PROFILACTICE

Alcoolismul nu este un viciu moral care să justifice o atitudine de rejet și de reprobare. Este o patologie socială, probabil facilitată de o predispoziție genetică și de tulburări mentale (Beraud și col. [3]).

Fiind vorba despre o boală cu etiologie cunoscută, profilaxia și tratamentul hepatopatiei alcoolice par să aibă eficiența maximă prin vizarea cauzei. De fapt, lucrurile nu stau așa de simplu, din mai multe motive :

1. Eliminarea cauzei, a consumului sistematic de etanol, în cadrul unei profilaxii primare, este o problemă — mai ales — paramedicală, cu adînci implicații socio-economice. Nu este suficientă propaganda medicală antialcoolică, dacă nu se vizează cauzele majore care au generat alcoolismul.

2. Stoparea consumului de alcool, odată cu descoperirea hepatopatiei, poate avea efecte benefice curative și de prevenire a evolutivității (profilaxie secundară), deși progredienta hepatopatiei alcoolice rămîne imprevizibilă cu toată abstinența.

3. Implicarea și a altor factori în etiopatogenia bolii (nutriționali, primari sau secundari și imunologici), explică unele insuccese ale terapiei etiologice limitate la restricția etanolică, necesitînd măsuri curativo-profilactice mai complexe.

Asistăm pe plan mondial la o creștere a consumului de etanol pe cap de locuitor.

Scanned with OKEN Scanner

Statistici recente indică următoarele cifre pentru anul 1977 (în litri alcool pur/locuitor/an) — Trillat [50] :

Franța	16,4
Portugalia	14,1
Spania	13,1
R.F.G.	12,4
Italia	12,1
Elveția	10,4
Belgia	10,2
Olanda	8,8
Anglia	8,2.

Aspectul economic al consumului de alcool este un obstacol major al limitării sale.

Faptul este corelat cu o creștere a producției de băuturi alcoolice și o publicitate incitativă pentru consumul acestora.

Este greu de precizat riscul hepatic al consumului de alcool pentru că aceasta nu depinde numai de cantitatea sau calitatea băuturii, ci și de susceptibilitate individuală față de alcool [43].

Se consideră că pragul consumului zilnic de alcool de 160 g produce lezarea hepatică într-un interval de timp scurt [25]. Unele studii franceze sugerează că 60 g/zi la bărbat și 20 g/zi la femeie sînt suficiente ; femeile britanice au o sensibilitate mai mare pentru complicațiile hepatice ale alcoolului [11].

În afara datelor epidemiologice, o serie de cercetări experimentale (școala lui Lieber) au contribuit la fundamentarea unor principii curativo-profilactice ale hepatopatiei alcoolice.

9.1. PREVENIREA LEZĂRII HEPATICE ALCOOLICE

În condițiile creșterii uzului și abuzului de alcool o acțiune importantă revine *educației sanitare*.

Activitatea pentru combaterea abuzului de alcool și prevenirea alcoolismului este de fapt o luptă dificilă împotriva unor

Scanned with OKEN Scanner

tradiții și obiceiuri străvechi, împotriva unor păreri greșite adînc înrădăcinate în conștiința unor oameni. În general, nu se merge pe linia prohibitivă, a pretinderii unei abstinențe absolute, ci împotriva abuzului, a excelor, subliniindu-se nocivitatea consumului sistematic, a dozelor mari de alcool, a băuturilor alcoolice concentrate și a ingestiei de alcool pe nemîncate [1]. Aceasta trebuie să se adreseze tineretului, să înceapă din timpul școlii, întrucît unele deprinderi de a bea încep la această vîrstă. Acțiunea de lămurire trebuie să se bazeze pe o documentație științifică, cu exemplificări clinice ; cu alte cuvinte, o motivație solidă, care să găsească aderență la auditoriu. Se va avea în vedere și faptul că dorința de a bea este condiționată de factori :

— sociologici : obișnuințe familiare sau profesionale ;

— psihologici : sentimentul de inferioritate, angoasă.

În România au existat preocupări pentru profilaxia alcoolismului. Amintim revista *Antialcoolul* de sub redacția lui Mina Minovici, care a apărut în anii 1900—1915, avînd pe copertă un citat din Ch. Darwin : „Din observațiunile noastre, ale tatălui și bunicului meu, care datează de mai mult de un secol, rezultă că nu există o cauză de suferință, de boală și de mizerie mai puternică decît alcoolismul".

Dată fiind latența îndelungată a unor forme ale hepatopatiei alcoolice, se impune o acțiune de *depistare activă* pentru surprinderea stadiilor inițiale, precoce. Aceasta se va adresa marilor băutori și alcoolicilor cronici. Folosind cîteva teste screening (gama-glutamil transferaza, volumul globular mediu și hiperlipemia), se pot depista marii consumatori de etanol și, eventual, atingerea hepatică.

Este cunoscut faptul că numai un procent, relativ scăzut, dintre băutori fac ciroză hepatică. În același timp, însă, se admite că steatoza hepatică este cvasiconstantă la consumatorii de etanol. De aci, importanța *detectării pe cei „predispuși"* să facă forme evolutive de hepatopatie alcoolică. Desigur, această „predispoziție" este dificil de apreciat, ca fiind corelată cu echi-

Scanned with OKEN Scanner

pamentul enzimatic hepatic de degradare a alcoolului, genetic indus, ca și de unii factori imunologici condiționați tot genetic. În acest sens, determinarea izoenzimelor alcooldehidrogenazei ca și stabilirea antigenilor de histocompatibilitate (sistemul HL-A ; tipul HLA-B_{40} este prevalent în ciroza alcoolică) pot aduce o contribuție importantă.

Se atribuie un rol important *factorilor alimentari* în prevenirea efectelor alcoolului.

Cercetări experimentale [46] au arătat că steatoza hepatică după ingestia cronică de etanol la șoarece poate fi prevenită prin adăugarea de piruvat, dehidroxiacetonă și riboflavină în dieta lor. Hernández-Munoz și col. [20] au constatat după administrarea acută de etanol pe cale orală (5 g/g greutate) la animal o creștere de peste 4 ori în concentrația trigliceridelor hepatice la 8 ore. Aceasta a fost complet suprimată prin administrarea concomitentă de *adenozină* injectată intra-peritoneal în doza de 200 mg/g greutate. Administrarea de adenozină la animalele de control, care au primit o alimentație izocalorică nu a produs vreo modificare în trigliceridele hepatice. Referitor la mecanismul protector al adenozinei se consideră că aceasta suprimă creșterea raportului NADH/NAD și crește rata clearance-ului etanolului din sînge. Etanolul nu modifică creșterea hepatică a ATP sau potențialul de fosforilare (ATP/ADP.PI), în timp ce adenozina, singură sau în combinație cu etanolul, crește concentrația totală a nucleotizilor și ATP, dar scade fosforul anorganic (Pi), rezultînd o creștere a potențialului fosforilărilor. Acest efect asupra nucleotizilor este trecător ; începe la 2 ore de la administrare și dispare la 8 ore. Se postulează că adenozina previne steatoza hepatică și crește rata clearance-ului etanolului din sînge prin creșterea utilizării mitocondriale, reducînd echivalenții produși în cursul metabolismului etanolului.

Aportul de ATP ar avea, de asemenea, un efect preventiv asupra steatozei etanol induse ; dar ATP nu traversează mem-

Scanned with OKEN Scanner

branele celulare, el se hidrolizează în nucleotizi formă sub care intră în celulă și regenerează ATP celular.

Reducerea dietetică de grăsimi reduce depunerea hepatică a acestora ; de asemenea prin modificări calitative în hrană, substituirea trigliceridelor cu lanț mediu reduce depozitarea hepatică de grăsime.

Trebuie avut în vedere însă că extrapolarea rezultatelor obținute pe animal, la om este hazardată. În timp ce colina previne steatoza hepatică la șoarece, aceasta nu se produce la om, care nu este susceptibil la deficiența de colină. Omul este sensibil la deficiența proteică care produce steatoză hepatică (vezi Kwashiovkor), dar suplimentarea proteică nu are efect în cazul continuării consumului de etanol.

Pentru prevenirea complicațiilor hepatice ale alcoolismului s-a propus adăugarea de nutrimente specifice (colină, meteonină) la băuturile alcoolice [4].

9.2. SEVRAJUL ALCOOLIC

Oricare ar fi forma și stadiul hepatopatiei alcoolice, eliminarea consumului de etanol se dovedește benefică într-o măsură mai mare sau mai mică. Acolo unde alterările structurale nu sînt avansate, cum este cazul steatozei, eliminarea toxicului poate duce la vindecarea cu „restituția ad integrum". Desigur, sînt situații cînd, cu tot sevrajul, evoluția leziunii hepatice inițiate de alcool continuă, rolul factorului etiologic fiind preluat de momentul patogenetic : amorsarea imunologică. Și în aceste situații însă evoluția este mai lentă decît în cazul continuării consumului de etanol.

Aplicarea practică a sevrajului întîmpină unele dificultăți, semnalate de Gastard și Bretagne [15] :

Scanned with OKEN Scanner

1. De a face pacientul cu hepatopatie alcoolică să admită că este bolnav și că alcoolul este cauza, atît timp cît el este înconjurat de alcoolici aparent sănătoși.

2. De a obține un sevraj durabil, de aici nevoia unui control permanent și ajutorul anturajului.

3. De a evita descurajarea cînd, cu tot sevrajul, complicațiile apar.

Un studiu controlat [25] arată că numai aproximativ 50% din alcoolici respectă sevrajul.

Referitor la efectul sevrajului în cazul steatozei hepatice, aspecte interesante furnizează cercetările lui Lieber și col. [31]. S-a demonstrat, la babuin, că animalele ce prezentau scleroză în jurul venei centrolobulare, alături de steatoza hepatică, toate au progresat spre ciroză sau fibroză dacă au continuat să fie hrănite cu alcool, în timp ce animalele cu steatoză fără modificări perivenulare au scăpat de trecerea în leziuni cronice prin sevraj. La om, din 75 pacienți cu steatoză în 40% a fost prezentă scleroza centrolobulară ; urmărirea acestora arată progresiunea spre boala hepatică cronică. Date interesante oferă studiul lui Colman și col. [8], care au efectuat pbh, la începutul și după 3 luni de la oprirea totală a consumului de alcool, la 20 alcoolici cronici cu hepatopatie relativ precirotică. S-a constatat :

a) La 7 pacienți (35%), la care aportul de alcool a fost exclus pe o perioadă de 3 luni, infiltrația grasă a scăzut la 4 și a rămas neschimbată la 3. Hepatita alcoolică constatată inițial la 4 cazuri s-a rezolvat la 3. În total, modificările histologice s-au redus la 5 (74%) și au persistat la 2.

b) La 13 pacienți (74%), ce au continuat să bea în cantitate mai redusă, infiltrația grasă a scăzut la 7, a crescut la 2 și a rămas neschimbată la 4. Hepatita alcoolică, constatată inițial la 3 cazuri s-a rezolvat la toți. Deci, 9 (69%) au prezentat ameliorări și 4 au rămas neschimbați.

Se demonstrează astfel, corelația leziunilor cu consumul de alcool.

Scanned with OKEN Scanner

Acțiunea benefică a sevrajului este pregnant evidentă în hepatita alcoolică : regresarea manifestărilor clinice este adesea spectaculară cu posibila vindecare (uneori cu „defect" : fibroză inactivă). Dacă sevrajul inițial a fost obținut, ceea ce este regula în caz de spitalizare, este important de a urmări cu regularitate bolnavul pentru a evita o repriză a intoxicației [27]. O consultație lunară în timpul primului an pare justificată ; ea este destinată să aducă pacientului sprijinul psihologic necesar [7].

Efectul sevrajului asupra supraviețuirii bolnavilor cu ciroză alcoolică, deși corelat cu prezența hipertensiunii portale, este net favorabil [6], (fig. 77).

Pentru aplicarea sevrajului se impune, uneori, avizul unui psihiatru care să discearnă indicațiile disulfiramului (Esperal), care poate ajuta bolnavul să abandoneze toxicul [28]. Drogul poate fi prescris în doze de 1 comprimat pe zi, fără cură de desgust, nici chiar de test, vizînd determinarea dozei minimale necesare pentru declanșarea de greață după priza unei mici cantități de vin și bere. Odată prescris Esperalul trebuie urmat timp de minimum 18 luni.

Controlul sevrajului se poate face astăzi cu mijloace biologice : dozarea γ-GT și determinarea VGM.

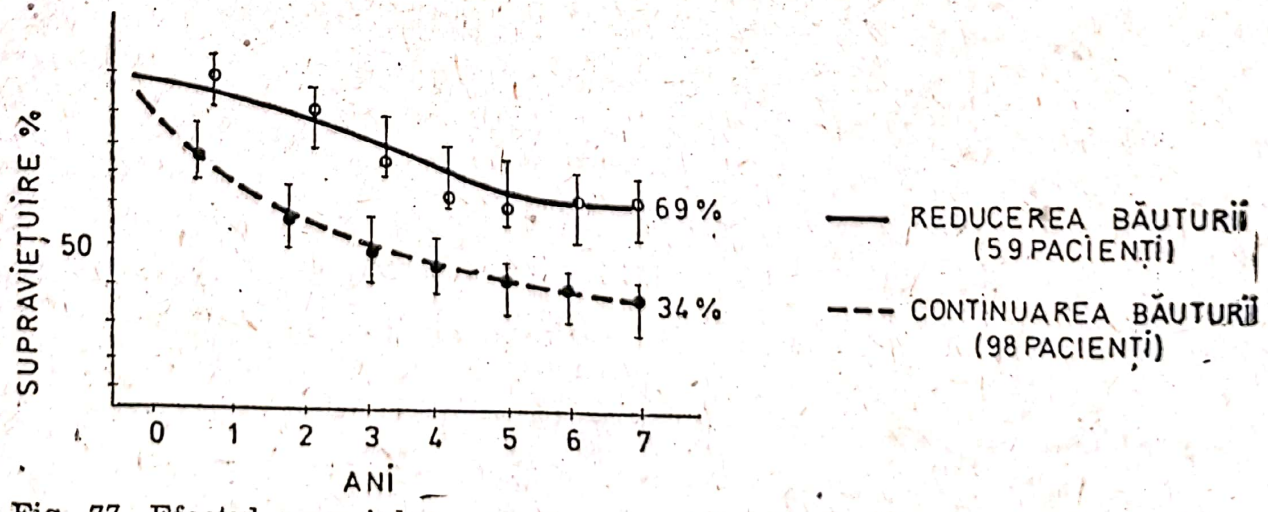


Fig. 77. Efectul sevrajului asupra supraviețuirii. (După Galamboș).

Scanned with OKEN Scanner

9.3. TRATAMENTUL HEPATOPATIEI ALCOOLICE

9.3.1. STEATOZA HEPATICĂ

S-a relevat efectul benefic al sevrajului alcoolic la care trebuie adăugată o dietă echilibrată, hipolipidică și bogat vitaminizată (grupul B).

Regimul alimentar vizează un aport caloric normal de 2 500—4 500 calorii (în raport cu activitatea), care să respecte o anumită proporție a principiilor alimentare : proteine (12—15%), lipide (20—30%) și hidrați de carbon (55%).

Se va asigura aportul vitaminic pe cale orală.

Steatoza hepatică nu este nocivă prin ea însăși [49]. Regresiunea ei se face în 3 săptămîni prin sevraj sau spontan în decursul anilor [13]. În aceste condiții se pune întrebarea dacă utilizarea factorilor lipotropi este justificată sau eficace [47] ?

S-a preconizat folosirea medicației hipolipemiantă în tratamentul steatozei severe [12]. Un studiu experimental [34] a demonstrat efectele favorabile ale clofibratului asupra steatozei indusă la șoarece prin includerea de acid orotic 1% în hrană. Dacă se adaugă dietei 0,25% clofibrat se constată o dispariție gradată a alterărilor morfologice și o revenire la normal a lipidelor plasmatice induse de acidul orotic. Această acțiune a fost demonstrată și pe plan infrastructural hepatic : se constată o degradare a lipidelor atît în porțiunile specializate ale aparatului Golgi cît și a triglicidelor acumulate în citosol. Cu timpul, și continuînd tratamentul cu clofibat, toate grăsimile au fost mobilizate din ficat și ultrastructura hepatică a revenit complet la normal. Autorii conchid că „folosirea clofibratului în tratamentul steatozei hepatice nu se mai bazează pe date anecdotice". Efecte similare se atribuie asparaginei și barbituricelor. Recent [46] s-a raportat efectul benefic al unui coctail din substanțe naturale ce conțin riboflavină, dehidroxiacetonă și piruvat, dat fiind potențialul lor de acceptori H^+, corectînd astfel dezechilibrul sistemului redox la alcoolici.

Scanned with OKEN Scanner

O atitudine particulară o ridică steatoza la care se asociază fibroza pericentrolobulară, marker, predictiv al evolutivității spre ciroză. Unele lucrări se referă la inhibiția activității fibroblastice în leziunile hepatice experimentale; agenții potențial antifibroblastici cuprind: calchicina, analogii de prolină, lathirogenii și penicilamina. Corticoizii inhibă de asemenea producția de colagen. Rezultate preliminarii în afecțiunea hepatică alcoolică sugerează o reducere a leziunilor hepatocelulare și fibrozei prin tratament cu D-penicilamină [26, 40].

Recent [13 a] se atribuie efecte lipotrope și antifibrozante MALOTILATULUI (Diisopropyl 1,3 dithiol-2-Ylidenemalonat).

9.3.2. HEPATITA ALCOOLICĂ

Factorul esențial îl constituie sevrajul alcoolic. Dacă pacientul continuă să bea, în 80% există șansa să facă ciroză după 5 ani [17].

Pe plan dietetic, cu toate controversele, este bine să se corecteze deficitul dietetic în proteine, vitamina B_6, zinc, folați, thiamină, magneziu, mangan. Galambos și col. [14] relatează despre efectele favorabile ale alimentației parenterale în cazurile de anorexie și creștere a balanței ureice. S-a administrat i.v. 900 mOsm/l soluție cu un conținut de 51,6—77,4 g amino-acizi, timp de 16—42 zile.

Tratamentul medicamentos se va rezerva cazurilor mai severe, cu tendință la evoluție subacută, sau celor cu hepatită alcoolică cronică activă.

Obiectivul tratamentului medicamentos este de a face să dispară sau să oprească evoluția leziunilor anatomice create de alcool la nivelul ficatului. Se va avea în vedere implicarea mecanismului imun în progresiunea bolii ca și tendința extensivă a procesului de fibroză [9]. Nu trebuie ignorată recuperarea funcțională hepatocelulară, eventual și cea morfologică (stimularea regenerării ?).

Scanned with OKEN Scanner

I. MEDICAȚIA ANTIINFLAMATOARE ȘI ANTIFIBROZANTĂ

1. Corticoterapia

Constituie o medicație controversată în hepatita alcoolică [45].

Demonstrarea recentă a hiperactivității imunologice a limfocitelor T circulante la hialinul alcoolic și confirmarea in vitro a citotoxicității T limfocitelor asupra hepatocitelor ce conțin hialin alcoolic, a reactualizat corticoterapia [32]. Pe de altă parte, corticosteroizii ar putea influența depunerea de colagen prin inhibarea prolinhidroxilazei, enzimă ce hidroxilează prolina în colagen. Un studiu dublu orb efectuat de Boitnott și col. [5] pe 24 pacienți cu hepatită alcoolică supuși unui tratament cu prednison (40 mg/zi) și controlați biopsic, a demonstrat că drogul suprimă inflamația acută și cronică, comparativ cu martorii.

Administrarea de mari doze de corticoizi la alcoolicii la care biopsia a indicat hepatita alcoolică, a redus rata mortalității la pacienții cu comă hepatică [18, 29].

Datele nu au fost confirmate de alți autori [10, 21, 24, 33]. Lasesne și col. [29] pe un studiu randomizat ajunge la concluzia că terapia prednisonică reduce mortalitatea la pacienții cu hepatită alcoolică și encefalopatie hepatică.

Deși datele clinice nu sînt încă conclusive, corticoterapia nu reprezintă un tratament de rutină în hepatita alcoolică : ea se rezervă cazurilor cu evoluție severă (subacută) ca și unor cazuri cronice active.

2. D. penicilamina

S-a demonstrat experimental acțiunea inhibitoare a drogului asupra sintezei colagenului.

Un studiu dublu orb efectuat pe loturi randomizate cu hepatită alcoolică acută de către Herlong și col. [19] nu a relevat vreo acțiune particulară a D. penicilaminei.

Scanned with OKEN Scanner

3. **Imunodepresoare**

Au acțiune antiinflamatorie, inhibă producerea de anticorpi și acționează asupra metabolismului țesutului conjunctiv. Se aplică în formele de hepatită cronică alcoolică activă asociate corticoterapiei (prednison + azothiopirină), în doze modice care să evite efectele secundare.

Referitor la efecte, se constată o ameliorare a stării generale, diminuarea tranzitorie a testelor biologice, dar fără modificarea leziunilor histologice.

II. MEDICAȚIA HEPATOPROTECTOARE

1. Extracte de ficat.

2. Substanțe ce acționează la nivelul membranei sau organitelor celulare : Legalon, Citrolone.

3. Substanțe ce acționează la nivelul metabolismului hepatic :

— fracțiuni enzimatice : Hepazimază, Preortan ;

— precursori de baze pirimice-pirimidinice : Aicamine, Lisortine.

— elemente ale ciclului ornitinic și/sau tricarboxilic : Ornicetil, Rocmaline.

— grupări thiol : Hepalidine, Glutatiol.

Experimental, la animal, s-a dovedit că aceste medicamente protejează ficatul contra agresiunii toxice și carențiale, activează regenerarea hepatică și stimulează activitățile enzimatice.

Deși toleranța lor este, în general, excelentă, eficacitatea este scăzută.

4. Anabolizante. Se administrează în scopul stimulării metabolismului proteic hepatocitar. De fapt, efectul anabolizant hepatic este inconstant.

Medicamentele sînt reprezentate de steroizi nealchilați la C_{17}, pentru a evita colestaza, și cît mai puțin virilizanți posibil : Primobolan, Durabolin. Se semnalează unele ameliorări clinico-biologice ; după cure prelungite se menționează frecvența crescută a cancerului hepatic.

Scanned with OKEN Scanner

5. Propilthiouracilul (PTU). Experimental s-a demonstrat existența unor condiții hipermetabolice, cu creșterea ratei consumului de O_2, la animalele supuse intoxicației cronice cu etanol. Această stare hipermetabolică este deprimată prin tiroidectomie sau administrare de PTU [35]. Un studiu randomizat dublu orb, efectuat de Orrego și col. [36] pe 133 pacienți cu hepatopatie alcoolică, a arătat că valoarea terapeutică a PTU este evidentă în hepatita alcoolică și nulă în ciroza inactivă sau steatoză.

Efectul benefic se datorește restabilirii echilibrului între consumul de O_2 al hepatocitului (crescut sub influența etanolului) și aportul de CO_2 prin circulația hepatică.

Doza de PTU : 300 mg/zi pe o perioadă de maximum 46 zile.

6. Insulina și glucogenul. La animal, insulina și glucagonul sînt factori hepatotrofici care contribuie la regenerarea hepatică după lezarea organului. Aplicînd perfuzii zilnice de glucoză (200 ml) cu insulină (24 u.i.) și glucagon (2,4 mg) la pacienții cu hepatită alcoolică severă, într-un studiu controlat, Hatfield și col. [16] constată o reducere (cu 50%) a mortalității și o „revenire“ biochimică mai rapidă. Rezultate similare raportează Baker și col. [2].

9.3.3. CIROZA HEPATICĂ

Și în cazul cirozei, factorul terapeutic esențial îl constituie sevrajul alcoolic, cu efecte favorabile asupra evoluției și mortalității : prelungește supraviețuirea. Se estimează că supraviețuirea, după 5 ani, este de 88,9% la abstinenți și de 68,2% la băutori [39]. De asemenea, abstinența diminuă frecvența complicațiilor hemoragice și ascitice. Acțiunea de sevraj este cu atît mai benefică cu cît este mai precoce aplicată. De aci, necesitatea depistării hepatitei alcoolice înaintea cirozei.

Referitor la ratia alimentară a ciroticului, în afara complicațiilor, este cvasinormală, în pusee aportul caloric și proti-

Scanned with OKEN Scanner

dic diminuă cu creşterea periculoasă a procentajului caloriilor alcoolice în raţia globală. Deficitele în vitamine (tionină, piridoxină, acid folic) şi în minerale (Zn, Mg, Mn) trebuie corectate [23].

Tratamentul medicamentos

În ciroza necomplicată, compensată, se aplică, o terapie similară cu cea din hepatita alcoolică, accentul punîndu-se pe terapia ergonală şi hepatoprotectoare. Se vor avea în vedere suplimentările de vitamină A, dată fiind creşterea catabolismului vitaminei A în ficat sub acţiunea alcoolului [44].

Dată fiind concentraţia scăzută a zincului seric şi hepatic, paralel cu o excreţie urinară crescută, s-a preconizat terapia cu sulfat de Zn (3 200 mg/zi). Sullivan şi col. [48] au constatat o creştere semnificativă a valorilor serice (de la 46 μg% la 72 μg% — normal = 97 ± 13 μg%) şi a celor urinare (care ulterior au tendinţa de normalizare). Autorii apreciază că revenirea la normal a excreţiei de Zn, indică un prognostic bun.

Odată cu apariţia complicaţiilor, tratamentul se confundă cu cel aplicat cirozelor în general, vizînd encefalopatia, retenţia hidrosalină şi hemoragia. Unele aspecte actuale prezintă interes.

Este cunoscută hiponatremia (116—129 mmol/l) în cirozele etilice cu sindrom edemo-asciatic. Efecte bune ar avea în aceste cazuri tratamentul cu DEMECLOCYLINE (1 200 mg în 2 prize), semnalat de Plane şi col. [38]. Demeclocylina este capabilă să inducă un diabet insipid nefrogenic reversibil, dependent de posologie, inhibînd la nivelul celulelor tubulare distale formarea AMP ciclic mediator al ADH hipofizar. Folosirea sa în tratamentul hiponatremiilor cirozelor se bazează pe o ipoteză încă neconfirmată : creşterea concentraţiei de vasopresină. Eficacitatea sa este legată nu numai de efectul diuretic, ci şi de cel natriuretic cu corecţia paralelă a hiponatremiei ; se adaugă o scădere a osmolarităţii urinare cu pozitivarea clearance-ului apei libere (fig. 78).

Referitor la tratamentul cu spironolactonă al ascitei cirotice s-a demonstrat că aceasta induce oxidarea enzimatică a

Scanned with OKEN Scanner

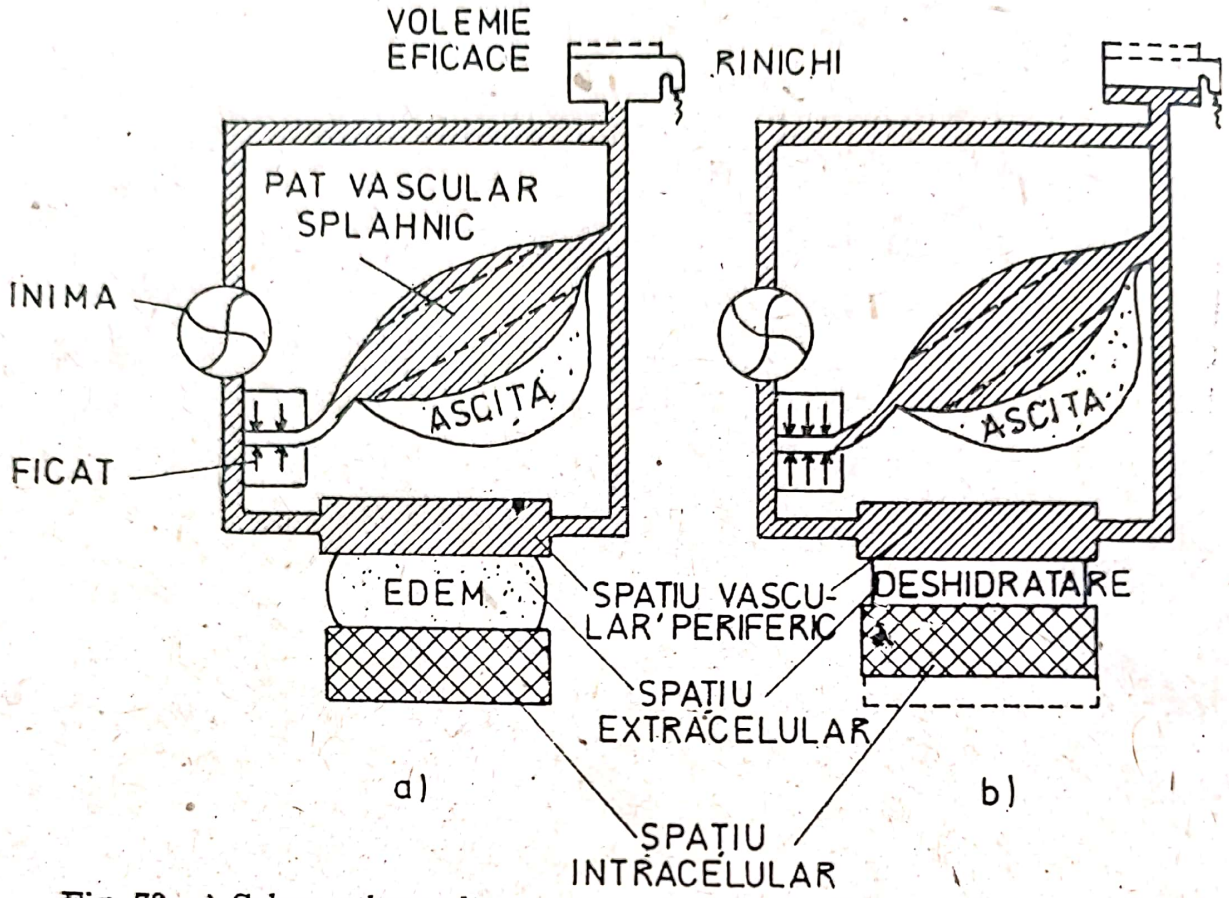


Fig. 78. a) Schema hemodinamicii unei ciroze la începutul decompensării. Stocajul de sînge în teritoriul vascular splahnic diminuă umplerea altor teritorii vasculare. Volemia eficace scăzută antrenează o retenție sodată și edeme. b) Ciroza decompensată și supratratată. Depleția sodată a acționat puțin asupra ascitei și a antrenat o deshidratare extracelulară, agravînd încă hipovolemia eficace. Scăderea perfuziei renale explică hiponatremia și insuficiența renală. (După Levy, V. G. — [30]).

drogurilor, ceea ce face posibilă asocierea altor medicamente în tratamentul cirozei [30]. Se relatează [37] unele efecte favorabile ale tratamentului beta-blocant în ascitele cirotice, grație unei scăderi (tranzitorii) a rezistenței în sistemul port.

Rezultatele unor trialuri randomizate (Reynolds și col. [41]) indică efectele favorabile, asupra recurenței hemoragice și a encefalopatiei portale, a șuntului portocav chirurgical la cirotici alcoolici cu hipertensiune portală.

Pentru tratamentul encefalopatiei se recurge la antibiotice nerezorbite de intestin (neomicină sau colimicină), care diminuă proliferarea bacteriană, frînează catabolismul proteic, și/sau lactuloza care are în plus avantajul de a bloca reabsorbția

amoniacului. În caz de episoade recidivante de encefalopatie se reduce, moderat, aportul proteic (40—50 g/zi).

S-a mai aplicat tratamentul cu COLCHICINA, substanță ce ar inhiba fibroza hepatică și ameliorează sindromul clinico-biologic, cum a demonstrat un studiu clinic randomizat [22]. Dozele sînt de 1 mg/zi, 5 zile pe săptămînă timp de 2 ani.

Colestaza va fi influențată prin corticoterapie, drenaje biliare (coleretice și tubaje duodenale repetate cu instilații duodenale de procaină sau nitroglicerină) inducție enzimatică microsomală (fenobarbital 2×0,10 g pe zi). Pruritul este influențat prin colestiramină, care împiedică rezorbția intestinală a sărurilor biliare, precum și prin clorfenoxamin (2×1/2 tb/zi). Pentru corectarea malabsorbției vitaminice, lipidice și calcice se vor administra parenteral vitaminele K, A, D, E, acizi grași cu lanț mediu (care se absorb direct în lipsa sărurilor biliare) și se vor face injecții cu calciu.

Printr-o terapie bine condusă, care presupune pe lîngă sagacitatea clinicianului și aderența totală a pacientului la complexul terapeutic, se reușește ameliorarea, uneori importantă, a prognosticului „qua ad vitam" în hepatopatia alcoolică.

BIBLIOGRAFIE

1. Ander, Z. *Adevărul despre alcool.* Ed. medicală, București, 1977.
2. Baker, Al., Jaspan, J. B., Hainea, N. W., Hatfield, C. E., Krager, P. S., Schneider, J. F. *A randomized clinical trial of insulin and glucogen infusion for treatement of alcoholic hepatitis: progress raport in 50 patients.* Gastroenterology, 1981, 80, 6, 1410—14.
3. Beraud, C., Amouretti, M., Bolabaud, C., Faucher, P. *La „prise en charge" du cirrhotique.* Rev. Prat., 1976, 26, 51, 3671—3682.
4. Beraude, C., Amouretti, M., Boisseau, C., Conzigou, P. *Le prognostic des cirrhoses alcooliques.* Rev. Prat., 1976, 26, 51, 3665.
5. Boitnott, J. K., Maddrey, W. C. *Supression of acute and chronic inflamation by prednisaline in alcoholic hepatitis.* Gastroenterology, 1979, 77, 5, A.

Scanned with OKEN Scanner

23. Kilerich, S., Richson, O., Loud, F. B., Naestoft, J., Christoffersen, P., Juhil, E., Kjems, G., Christiansen, C. *Zinc depletion in alcoholic liver disease.* Scand. J. Gastroent., 1980, 18, 363—367.
24. Kirschner, E., Silverman, B., Blackbrun, B. *Steroid treatment in acute alcoholic hepatitis.* Gastroenterology, 1978, 75, 5, 971.
25. Labayle, D., Dejonghe, I. P., Papoz, L., Hondayer, C., Peosine, M., Guerinot, J., Buffet, C., Chaput, J. O., Étienne, J. P. *Prise en charge des malades alcooliques dans un serrice d'hépato-gastro-enterologie.* Nouvelle Presse Med., 1981, 10, 16, 1305—8.
26. Lange, J., Schumacher, K., Witscher, A. P. *Die behandlung der chronisch-agressiven hepatitis mit D-Penicillanine.* Dtsch. Med. Wsch., 1971, 96, 139—145.
27. Laporte, P., Bonaffoux, D., Coffinet, Ph. *Conduite du sévrage. Apropos de traitement de 150 alcooliques chroniques.* Sem. Hop. Paris, 1979, 55, 7—8, 399—402.
28. Lereboullet, J., Sainfel, A., Briard, J. P. *Methodes et structures de traitement des alcooliques chroniques.* Rev. Prat., 1980, 37, 30, 2457—2468.
29. Lesesne, H. R., Bozymski, E. M., Fallon, H. J. *Treatment of alcoholic hepatitis with encephalopathy. Comparison of prednisolone with caloric supplements.* Gastroenterology, 1978, 74, 2, 169—173.
30. Levy, V. G. *Traitement des ascites cirrhotiques.* Rev. Prat., 1976, 26, 51, 3627—3637.
31. Lieber, C. S., De Carli, M., Rubin, E. *Segmential production of fatty liver, hepatitis and cirrhosis in subhuman primates fed ethanol with adequate diet.* Proc. Nat. Acad. Sci., U.S.A., 1975, 72, 437—441.
32. Maddrey, W. C., Boitnott, W. K., Bedine, M. S., Weber, F. L., Mezey, E. *Corticosteroid treatment of alcoholic liver disease: a controled trial.* Gastroenterology, 1977, 72, 1171.
33. Maddrey, W. C., Boitnott, J. K., Bedine, M. S., Weber, F. L. *Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis.* Gastroenterology, 1978, 75, 193—199.
34. Novicoff, P. M., Edelstein, D. *Reversal of orotic acid-induced fatty liver in rats by clofibate.* Lab. Invest., 1977, 36, 215—231.
35. Orrego, H., Kalant, H., Israll, Y., Medline, A., Rankin, J., Findlay, J., Deschenes, J., Kraoden, D., Amstrong, A., Kapur, B. *Effect of propylthiouracil in treatment of alcoholic liver disease.* Gastroenterology, 1977, 73, 5, 1237.
36. Orrego, H., Kalant, H., Israel, Y., Blake, J. et al. *Effect of short-therm therapy with Propylthiouracil in patients with alcoholic liver disease.* Gastroenterology, 1979, 76, 1, 105—110.
37. Panitch, N. M., Cole, D., Samoloff, I. M., Horton, R. *The effects of B-adrenergic blockade on cirrhotic ascites.* Gastroenterology, 1975, 68, 4, 965.
38. Plane, D., Lamouliatte, H., Quinton, A. *La demeclocyline: intérêt probable dans le traitement des hyponatremies des cirrhoses.* Gastroenterol. clin., biolog., 1980, 4, 11 bis, 239 A.
39. Powel, W. J., Klatskin, G. *Duration of survival in patients with Laennec cirrhosis.* Am. J. Med., 1968, 44, 406.

Scanned with OKEN Scanner

40. Resnick, R. N., Boitnott, J., Iber, F. L., Makapour, N., Gerda, J. J. *Preliminary observations of d-penicilamine-therapie in acute alcoholic liver disease.* Digestion, 1979, 11, 257—265.
41. Reynolds, T., Donovan, A., Mikkelsen, V., Redeker, A., Turrill, F., Weiner, J. *Results of a 11 year randomized trial of end-to-side porto-cavue shunt in patients with alcoholic liver disease.* Gastroenterology, 1978, 75, 5, 982.
42. Rueff, B. *Le traitement des hémoragies digestives des cirrhotiques* (alcoliques). Rev. Prat., 1976, 26, 51, 3617—3623.
43. Salaspuro, M. P., Lieber, C. S. *Alcoholic liver disease* in : Wright, R., Alberti, K. G. M. M., Karran, S., Millward-Sadler, G. H. *„Liver and biliary disease".* W. B. Saunders, London-Philadelphia-Toronto, 1979, 735—773.
44. Sato, M., Lieber, C. S. *Hepatitic vitamin A, depletion after chronic athanol consumation.* Gastroenterology, 1980, 79, 5, 1123 (abst.).
45. Schlichting, P., Diettrichson, O., Juhl, E., Poulsen, H., Tygstrup, N. *Significance of activity in selection of patients with non-alcoholic cirrhosis for prednisone treatment.* Digestion, 1976, 14, 5—6, 465.
46. Stanko, R. T., Mendelow, H., Shinozuka, H., et al. *Prevention of alcohol-induced fatty liver by natural metabolites and riboflavin.* J. Lab. Clin. Med., 1978, 91, 228—235.
47. Stanko, R. T., Morse, L., Adibi, S. A. *Prevention of effects of ethanol on aminoacid concentrations in plasma and tissues by hepatic lipotropic factors in rats.* Gastroenterology, 1979, 76, 1, 132—138.
48. Sullivan, J. F., Williams, R. V., Burch, R. E. *Zinc sulfats therapy in alcoholic cirrhosis.* Gastroenterology, 1978, 74, 5, 1153.
49. Thaler, H. *Ätiologie und therapie des fettleber.* Dtsch. Med. J., 1972, 11, 648—653.
50. Trillat, J. *Problemes économiques et cout de l'alcoolisme.* Rev. Prat. (Paris), 1980, 30, 37, 2423—2430.

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

1. INTRODUCERE 5

Bibliografie 8

2. ASPECTE EPIDEMIOLOGICE 10

2.1. Epidemiologia alcoolismului 10

2.1.1. Factori de extindere 11

2.1.2. Tipuri de alcoolism 13

2.1.3. Morbiditate-mortalitate 14

2.2. Epidemiologia ficatului alcoolic 16

2.2.1. Relația cu consumul alcoolic 16

2.2.2. Incidența diverselor forme ale hepatopatiei alcoolice 21

2.2.3. Riscul inegal al lezării hepatice 25

Bibliografie 26

3. METABOLISMUL HEPATIC AL ETANOLULUI 30

3.1. Căile de oxidare 30

3.1.1. Oxidarea prin A.D.H. 31

3.1.2. Oxidarea microsomală (MEOS) 34

3.1.3. Oxidarea prin catalază 36

3.1.4. Alcooliza 37

275

Scanned with OKEN Scanner

3.2. Efectele oxidării alcoolului 39
3.2.1. Consecinţele unei producţii hepatice excesive de NADH 39
3.2.2. Efectele metaboliţilor alcoolului 44
3.2.3. Efectul etanolului asupra aminelor biogene 45
3.3. Adaptarea metabolismului la consumul cronic de alcool 47
Bibliografie 50

4. MORFOGENEZA LEZĂRII HEPATICE ALCOOLICE 54
4.1 Histogeneză 54
4.1.1. Steatoza 55
4.1.2. Intumescenţa clară (hidropsul celular) 63
4.1.3. Intumescenţa tulbure (granulară) 72
4.1.4. Sideroza 76
4.1.5. Colestaza 78
4.1.6. Fibroza 79
4.2. Aspecte morfologice ale ficatului alcoolic 97
4.2.1. Steatoza hepatică 100
4.2.2. Hepatita alcoolică 106
4.2.3. Steatofibroza 122
4.2.4. Ciroza hepatică alcoolică 125
Bibliografie 131

5. PATOGENIA FICATULUI ALCOOLIC 140
5.1. Hepatotoxicitatea etanolului 141
5.1.1. Factorul nutriţional 141
5.1.2. Toxicitatea indirectă 143
5.1.3. Toxicitatea metaboliţilor : acetaldehida şi acetatul 148
5.1.4. Efecte structurale 151

Scanned with OKEN Scanner

5.2. Procese imunologice în hepatopatia alcoolică 153
5.2.1. Antigenul Hialin Alcoolic (H.A.—Ag.) 155
5.2.2. Complexele imune 157
5.2.3. Rolul imunității celulare 158
5.2.4. Determinismul genetic 162
Bibliografie 164

6. CLINICA FICATULUI ALCOOLIC. FORME ANATOMO-CLINICE 173

6.1. Steatoza hepatică 175
6.1.1. Sindromul Zieve 178
6.1.2. Alte forme clinice de steatoză [68] 179
6.2. Hepatita alcoolică 180
6.2.1. Acută 181
6.2.2. Subacută 183
6.2.3. Cronică 185
6.3. Steatofibroza 186
6.4. Ciroza alcoolică 187
6.5. Hemocromatoza alcoolică 195
Bibliografie 196

7. DIAGNOSTICUL FICATULUI ALCOOLIC 200

7.1. Posibilități de depistare și diagnostic 201
7.1.1. Teste biologice 202
7.1.2. Teste izotopice 215
7.1.3. Teste morfologice 217
7.2. Diagnosticul pozitiv și diferențial al formelor anatomo-clinice 229
Bibliografie 239

8. PROGNOSTIC 248
Bibliografie 255

Scanned with OKEN Scanner

9. POSIBILITĂȚI CURATIVO-PROFILACTICE 257

9.1. Prevenirea lezării hepatice alcoolice 258
9.2. Sevrajul alcoolic 261
9.3. Tratamentul hepatopatiei alcoolice 264
9.3.1. Steatoza hepatică 264
9.3.2. Hepatita alcoolică 265
9.3.3. Ciroza hepatică 268

Bibliografie 271

Scanned with OKEN Scanner

Redactor : ION ILIN
Tehnoredactor : IOAN I. IANCU

Bun de tipar : 7.07.1982
Apărut 1982
Coli tipar : 17,5

Întreprinderea poligrafică „Banat"
Timișoara, Calea Aradului nr. 1

Comanda nr. 79

Scanned with OKEN Scanner